

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

**TANI VE TEDAVİDE KULLANILAN HİPEROSMOLAR KONTRAST
MADDELERİN FARELERDE İNTESTİNAL MUKOZA ÜZERİNE
OLUMSUZ ETKİSİ VE L-ARGİNİNİN KORUYUCU ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Alparslan AŞCI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Can TANELİ

Manisa, 2010

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

**TANI VE TEDAVİDE KULLANILAN HİPEROSMOLAR KONTRAST
MADDELERİN FARELERDE İNTESTİNAL MUKOZA ÜZERİNE
OLUMSUZ ETKİSİ VE L-ARGİNİNİN KORUYUCU ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Alparslan AŞCI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Can TANELİ

Manisa, 2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecimde bana, üstün hayat görüşleri, bilgi ve deneyimleri ile büyük katkıda bulunan Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri'ne teşekkür eder, sonsuz hürmet ve şükranlarımı sunarım.

Berber çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum çalışma arkadaşlarıma ve tezimin gerçekleşmesinde emeği geçen Üniversitemiz Biyokimya ve Patoloji Anabilim Dallarına teşekkür ederim.

Dr. Alparslan AŞCI

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER	2
	1. Kontrast maddeler	2
	1. Gastrointestinal sistem ve kontrast madde	5
	2. Kontrast maddelerin yan etkileri	8
	2. Mekonyum ileusu	9
	3. Mekonyum tıkaç sendromu	14
	4. Nekrotizan enterokolit	15
	5. İskemi reperfüzyon	21
	6. L-Arginin	22
	1. Klinik çalışmalarda L-Arginin	24
	7. Nitrik oksit	25
	1. Nitrik oksidin fizyolojik ve patolojik etkileri	26
	8. Lipid peroksidasyon	28
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	30
	1. Deneysel süreç	30
	2. Biyokimyasal analizler	32
	1. Nitrik oksit analizi	33
	2. Malondialdehid analizi	33
	3. Histopatolojik değerlendirme	33
	4. İstatiksel değerlendirme	34
IV.	BULGULAR	35
	1. Biyokimyasal inceleme bulguları	35
	2. Histopatolojik inceleme bulguları	37
V.	TARTIŞMA	40
VI.	SONUÇLAR	48
VII.	ÖZET	50
VIII.	İNGİLİZCE ÖZET	52
IX.	KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

NO	Nitrik oksit
MDA	Malondialdehid
eNOS	Endotel kökenli nitrik oksit sentaz
iNOS	İndüklenebilir NOS
NEK	Nekrotizan enterokolit
PAF	Trombosit aktivi edici faktör
TNF	Tumor nekroz faktör
L-Arg	L-Arginin
ASS	L-Argininosüksinat sentez
NOS	Nitrik oksit sentetaz
nNOS	Nöronal NOS
NO ₂	Nitrit
NO ₃	Nitrat
ONOO	Peroksinitrit
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
TBARS	Thiobarbituric acid reactive substances
USG	Ultrasonografi

TABLULAR

Tablo -1: X-ray kontrast maddelerin sınıflandırılması

Tablo -2: Suda çözünen kontrast maddeler ve osmolariteleri

Tablo -3: NEK' te Bell evrelemesi

Tablo -4: Çalışma grupları

Tablo -5: Dokuda NO ve MDA'ın ortalama ve standart sapma değerleri

Tablo -6: NO değerlerinin standart sapmaları

Tablo -7: MDA değerlerinin standart sapmaları

RESİMLER

Resim-1; Deneysel çalışmada kontrast madde verilışı

Resim-2; İleoçekal valv içeren terminal ileumun eksplorasyonu

Resim-3; İleoçekal valv içeren terminal ileumun rezeksiyonu

Resim-4: Grup II hematoksilen eozin ile boyanma x10

Resim-5: Grup IV hematoksilen eozin ile boyanma x10

Resim-6: Grup IV immunohistokiyasal eNOSx40

Resim-7: Grup IV immunohistokimyasal iNOSx40

I. GİRİŞ

Yeni doğanın gastrointestinal sistemin cerrahi hastalıklarının tanı ve tedavisinde radyolojide gelişmelere rağmen, invaziv kontrast çalışmalara hala sıklıkla başvurulmaktadır. İlk radyolojik kontrast çalışmalar baryum sülfat ile yapılan çalışmalardır. Baryum sülfatın yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle suda çözünen kontrast maddenin keşfini gerektirmiştir.

Suda çözünen özellikle hiperosmolar kontrast maddeler yenidoğan döneminin gastrointestinal hastalıkların tanı ve tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. İlk kez mekonyum ileus tedavisi sırasında hiperosmolar kontrast maddeler tedavi için 1960 kullanılmaya başlanmıştır. Kontrast maddelerin tedavi edici olarak kullanımda artması ile birlikte gastrointestinal mukoza hücrelerinde neden olduğu zararlı etkileri ile ilgili literatür sayısı giderek artmaktadır.

Nitrik oksit (NO) prekürsörü olan L-Arginin (L-Arg) yenidoğanlarda esansiyel amino asit olup L-Arg'nin gastrointestinal mukozayı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Gastrointestinal sistemde mukozanın inflamasyonu, iskemi ve reperfüzyonu esnasında NO ve malondialdehit (MDA) belirgin olarak artmaktadır. Bunun yanında inflamasyonda ve iskemi reperfüzyonunda gastrointestinal sistem mukozasında histopatolojik değişiklikler meydana gelmektedir.

Hiperosmolar kontrast maddelerin gastrointestinal mukozada meydana getirdiği hasarı değerlendirmek için immunohistopatolojik olarak mukoza mikroskopisi, indüklenebilir NOS (iNOS) ve endotelial NOS (eNOS), biyokimyasal olarak dokuda NO'in ve MDA'ın incelenmesi ve L-Arg gastrointestinal mukoza hasarında koruyucu etkisini değerlendirmek bu çalışmanın esasını oluşturmaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1 Kontrast madde

Kontrast kelime anlamı olarak karşıtlık, zıtlık anlamına gelmektedir. Kontrast maddeler organ veya dokuların içine verilerek, bu organ ve dokuların görünür hale gelmesini sağlayan maddelerdir. Radyolojide bir doku, organ veya lezyonun saptanıp yorumlanabilmesi ve farklı yoğunluktaki dokulardan farkının ortaya konulması için kontrast maddeler kullanılmaktadır. Radyolojide kontrastı belirleyen esas olay, X ışınına maruz kalan maddenin X ışını absorpsiyon derecesidir. Kontrast kullanımında temel strateji spesifik strüktürleri opasifiye etme, spesifik strüktürü çevreleyen zemin dokuyu opasifiye etme veya baskılama, dokular arası kontrast madde dağılımdaki farklılıkları ortaya koymadır. Kontrast maddeler ana 4 gruba ayrılmaktadır(1).

1-Negatif X-ray (radyolüsen): Hava, oksijen, karbondioksit

2-Pozitif X-ray (radyopak) : Ağır metal tuzları (baryum sülfat), organik iyot bileşikleri

3-Paramagnetik : Gadolinium

4-Ultrasonografik : Mikrobuble

Kontrast maddede organik iyot bileşiklerinin kullanılması rölatif olarak güvenilirdir. İyot K yörüngesindeki elektronun 32 keV enerjiye sahiptir. Bu ortalama diagnostik x-ışınına çok yakındır. X- ışınına maruz kalınca K yörünge etkileşimlerinde artışa dolayısıyla x-ışını absorpsiyonun da artışa ve dolayısıyla vizualizasyonda artışa neden olur. Böylece hedef doku ve zemin doku kontrastı artar(2).

1865'de Alman kimyacı August Kekule benzen halkasını yapıyı keşfetti(3). 1896'da baryum peristaltizm araştırmalarında kullanıldı. 1921'de iyodize yağ olan lipiodol'u Sicard myelografide kullanmıştır(3). 1931'de bu halkanın iodine için taşıyıcı olarak kullanılabilceğinin farkına varılmıştır(3).

1954'de ilk iyotlu kontrast madde tanıtıldı. 1954'de meglumin diatrizoate bulunmuştur. (3) 1960'ların sonunda Almen yan etkiler ile hiperosmalirite ve elektriksel yük arasında kesin ilişki olduğunu saptamıştır. Bu noniyonik kontrast maddelerin doğumuna yol açmıştır(3).

İdeal bir kontrast madde, suda çözünür, ısı, kimyasal, depolama yönünden stabil, non-antijenik, düşük viskoziteli, plazmaya oranla düşük veya benzer osmolaritede, selektif eksresyon özelliğinde, güvenilir ve düşük maliyetli olmalıdır(2).

İyotlu kontrast maddeler iyonik monomer, iyonik dimerler, non-iyonik monomer ve non-iyonik dimer altında 4 ana grup içinde sınıflandırılır. İyonik monomerler bir karboksil grup içeren triiodobenzen halkası ile karakterizedir. İyonik dimerleri bir karbon köprü ile bağlanan bir karboksil grup taşıyan iki triiodobenzen halkası ile karakterizedir. Non-iyonik monomerler üçten fazla hidroksil grup taşıyan triiodobenzen halkası ile karakterizedir. Non-iyonik dimerler iyonize olan grup olmaksızın çok sayıda hidroksil grup taşıyan ve bir karbon zincirle köprülenen iki triodebenzen halkası ile karakterizedir(1).

İyotlu kontrast maddelerin kimyasal özellikleri suda eriyebilirliği (water solubilitate), yapışkanlığa (viskozite), suya- yağa afinite (hidrofilisite-lipolifite), çözünürlüğe bağlıdır. Vasküler yapıda kontrast madde dilüsyona uğradığından görüntü oluşturabilmesi için kontrasyonu en azından 100 mg/ml olmalıdır. Suda eriyebilirliği, iyonik, hidroksil ve hidrofilik gruplar, strüktürel izomerlerin çokluğu artırır. Meglumin tuzları sodyum tuzlarına göre suda erirliği daha fazladır. Yapışkanlık kontrast maddenin intravasküler ve doku içi konsantrasyonunu belirler. Yapışkanlık hidroksil grupların sayısı, diğer grupların geometrisi, boyutu ve kontrast madenin moleküler ağırlığı ile doğru, solüsyonun ısı ile ters orantılıdır. Suya afinite arttıkça molekülün proteine bağlanma yeteneği azalır, dokudaki biyolojik inertliği artar. Molekülde hidroksil grupları suya afiniteyi artırırken moleküler boyutunu büyüttüğü için viskoziteyi artırır. Yüklü iyonlar suda erimeyi ve vücut sıvılarında iletimi artırırken elektrolit dengesinde bozulma ve hücre membran

Tablo 1: X-ray kontrast maddelerin sınıflandırılması

Veriliş yolu	Suda çözünürlük	Kimyasal yapı
Parenteral	Suda çözünen	İyonik monomer İyonik dimer Non-iyonik monomer Non-iyonik dimer
	Suda çözünmeyen	İodinated alifatik oil
Enteral	Suda çözünen	İyonik monomer Non-iyonik monomer
	Suda çözünmeyen	Baryum sülfat

Tablo 2: Suda çözünen kontrast maddeler ve osmolariteleri

Sınıflandırma	Osmolarite (mOsm/Kg)
İyonik monomer Diatrizoate İothalamete Metrizoate İoxithalamate İodamide İoglicate	1500-1700
Non-iyonik monomer İopamidol İohexol İoversol İopentol İopentol İopromide İoxilan	600-700
İyonik dimer İoxaglate	560
Non-iyonik dimer İodixanol İotrolan	300

potansiyellerinde bozukluklar yaratabilir. Genelde bir kimyasal maddenin lipofilik grupların etkileşim yönünden hidrofilik gruplara göre daha kolay tolere edilebilir olduğundan kontrast maddenin hidrofilik özelliği düşük olmalıdır.

Osmolarite çözülmüş partikül/lt'nin göstergesidir. Osmolarilite çözünen molekül ve iyon sayısı ile direk ilişkilidir. Pozitif ve negatif yüklü partiküller eşit katkı osmolariteye eşit katkı sağlamaktadır. Serum osmolaritesi 290-300 mOsm/kg'dır. Parenteral enjeksiyonlarda vücut sıvılarına olabildiğince yakın osmolaritede olmalıdır. Hiperosmolarite vazodilasyon, hemodilüsyon, endotel hasarı, eritrosit morfolojisi ve kan-beyin bariyerinde değişikliğe neden olur(2).

II.1.1 Gastrointestinal sistem ve kontrast madde

X-rayın keşfedilmesinden sonra gastrointestinal sistemin opasitesi için opak madde gereksinimi baryum sülfatın bulunması ile çözülmüştür. Baryum sülfat yüksek yoğunluktadır. Absorbe olmaz. İşlem sonrası değişmeden vücuttan atılır. Aslında, röntgenin keşfinden yalnızca bir yıl sonra bazik tuzların kobayların midesinin opaklaşmasının örnekleri ile ilgili ilk raporlar bildirilmiştir. Bundan sonra insanlarda bizmut subnitrate, potasyum bromide, potasyum iodide içeren maddeler denenmiştir. Reider 1904'de bizmut nitratın standart toz şeklini tanımlamıştır(4). Bizmut nitratın toksik olduğunun tespit edilmesi başka ajanlara doğru eğilimi sağlamıştır. Bachem ve Günther'in 1910'da kullanımını tanımladığı baryum sülfat günümüze kadar iyi bir kontrast madde olarak kalmıştır(5).

Baryum doğaldır. Bunlar volkan taşı, kireç taşı ve hidrotermal maden filizinde bulunur. Özellikle kurşun ve gümüş içerir. Baryum sülfat suda erimezler. Suda eriyen tipi toksiktir. Baryum karbonat rat zehiri olarak kullanılır.(6). Baryum sülfat oral ve anal yolla verilerek basit veya çift kontrast çalışmalarda kullanılabilir. Özefagus için hem basit hem de çift kontrast görünüm için % 100 ağırlık/volümde süspansiyonu oldukça uygundur. Mide için % 240 ağırlık/volüm gibi yüksek dansitede hazırlanmalıdır. İnce bağırsak incelemelerinde yapılacak incelemeye göre dansitesi değişmektedir. Bunun yanında kolonda çift kontrastlı çalışmalar

için orta dansitede baryum hazırlanır iken kolonik obstruksiyonu göstermek için düşük dansitede baryum oldukça uygundur(6). Baryum sülfat doğru şekilde kullanıldığında çok güvenilir bir kontrast maddedir. Bunun yanında plevral, peritoneal ve mediastinal aralığa kaçakta, olası pulmoner aspirasyonda ve distal bağırsak obstruksiyonu şüphesinde oral verilmesi ile önemli yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Baryum sülfat plevral ve peritoneal aralığa fibrotik reaksiyona yol açar. Eğer drene edilmez ise absorbe olmadığından uzun süre bu aralıkta kalabilir. Üst gastrointestinal sistem ve kolon çalışmalarında bu komplikasyona gram negatif endotoksik şok ilave olabilir. Özofagus çalışmaları sonrasında mediastinuma kaçan baryum mediastinumda fibrotik reaksiyona yol açtığı gibi aralıkta uzun süre kaldığı için daha sonra yapılacak çalışmaları zorlaştırır. Baryum sülfat bronşial ağaç içine girdiğinde herhangi bir inflamatuvar reaksiyonu teşvik etmez ve genellikle öksürük ile dışarı atılır. Büyük volumde bir aspirasyon rahatsızlık hissi yapabilir. Yüksek dansite ve büyük partiküllü baryum kullanılan iki yaşlı olguda bronkopnömoniden ölüm bildirilmiştir(6, 7). Baryumun kontraendike olduğu herhangi bir durumda radyologların çoğu suda eriyen kontrast maddelere başvurmaktadır. Bunlar genellikle ionik ve nonionik olarak 2 grup içinde sınıflandırılır. İonik kontrast maddelerden çok sıklıkla kullanılan % 0.1 Tween 80 ile metilglukamin diatrizoate ve sodyumun solüsyonu olan Gastrografindir. Tatlandırıcı ajan eklenmiştir. Tatlandırıcı oral alımı nahoş olduğundan dolayı zorunludur. Gastrofinin primer kullanım yeri özellikle özefagus ve duodenumdaki gastrointestinal sistemden kaçakların tespiti araştırmak için kullanılmaktadır(6).

Olası özofagus kaçağında veya yırtığında kullanılacak uygun kontrast madde çok yıllardır tartışmanın kaynağı olmuştur(8, 9). Gastrografin ile ilgili problem tüm özofagus yırtık tespiti için yeterli değildir, bu yüzden gözden kaçabilir. Baryum mükemmel bir kontrast maddedir, fakat mediastinum içine kaçağı önemli derecede fibrotik reaksiyon meydana getirir. Özofagus yırtık ve kaçak şüphesi bulunan olgularda akla uygun olarak, ilk tercih gastrografin kullanımı gibi görünmektedir. Eğer majör herhangi bir kaçak görülmez ise baryum ile izlem gizli yırtıkların gözden kaçmasını engelleyecektir(6). Gastrografin duodenal perforasyon şüphesi olan

vakalarda kullanılan kontrast maddelerden biridir. Fakat serbest ve yeni perforasyonların tümünü gösteremediği akılda tutulmalıdır. Eğer şiddetli perforasyon şüphesi varsa üriner sistemde herhangi bir kontrast madde görüldüğü zaman geç grafler almak mantıklı olarak görülmektedir. Çünkü diatrozoate kontrast maddeler yağda eriyen maddeler olmadığından normal koşullarda sağlam barsak mukozasından absorbe edilmez. Bir duodenal perforasyon gastrografinin peritoneal aralığa geçmesini sağlayacaktır. Peritoneal aralıkta absorpsiyonu hızlıdır. Renal ekskresyon ve pyelogram meydana getirir. Bununla birlikte kontrast ajanların küçük bir miktarı sağlam gastrik mukozadan absorbe olacağı akılda tutulmalıdır(10). Gastrografinin içi diğer bir major özellik, mekanik obstruksiyon ile bir ince barsak obstruksiyonu arasında farkı ortaya koymada yardımcı olmasıdır. Düz grafler genellikle tanıda yardımcıdır. Şüpheli durumlarda kontrast madde verilmelidir. Baryum kontraendike değildir. Fakat özellikle distal obstruksiyonda inceleme süresinin uzamasına neden olabilir. Gastrografinin hiperosmolar etkileri olduğundan dolayı oldukça şiddetli ileusun varlığında bile ince barsak yoluyla hızlıca geçecektir, bu mekanik obstruksiyonu dışlamak için kaidedir. Gastrografinin hiperosmolar etkisi olduğundan işlem sırasında dilüe edilmesi yetersiz opafikasyon meydana getirir. Bundan dolayı çoğu radyolog gastrografinin ile baryumu karıştırılması ile bu problem çözmüştür(6).

Gastrografinin bilgisayarlı tomografi sırasında major kullanımı abdominal muayeneden bir saat önce %3'lük solüsyonun verilmesi ile barsak opasifikasyonunun başarılmasıdır. Gastrografinin çocuklarda özel kullanım yeri mekonyum ileusun tanı tedavidir(6). Gastrografinin bronşial ağacın içine aspirasyonu olmuş ise ciddi kimyasal pnomotis meydana getirir(11). İkinci komplikasyonu hiperosmolar etkilerinden dolayı ince barsak içine su çekecektir ve hastanın dehidrotasyonuna neden olacaktır. Bu durum erişkinlerde çok ciddi etki yaratmasa da küçük çocuklarda ve infantlarda ciddi elektrolit dengesizliğine yol açarak ölüme neden olabilir. Bundan dolayı gastrografinin yenidoğan ve küçük çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır(6).

İyonik kontrast maddeler tatlandırıcı olmaksızın başlıca kolonun araştırılmasında ve sinüs, fistülün tespit edilmesinde kullanılır. Suda eriyen kontrast maddeler ile kolonun değerlendirilmesinde iki major durum bulunmaktadır. Bunlar olası anastomoz kaçağının gösterilmesi ve dar yapının üzerinde ki kolonun değerlendirilmesidir(6). Cerrahi sonrası anastomoz değerlendirme başlıca rektum ve rektosigmoid bölgededir. Rezeksiyon eğer peritoneal refleksiyonun altında ise baryum büyük olasılıkla güvenli olarak kullanılır. Bununla birlikte eğer kaçak varsa, çoğunlukla mediastinumda oluşan problemlere benzer problemler oluşacaktır. Ayrıca baryum uzun yıllar presakral aralıkta kalacak ve olası sonraki çalışmalarda karışıklığa neden olacaktır(6). Çok sıklıkla olmasa da proksimal kolonun üzerindeki tümoral yapıların değerlendirilmesinde de yararlı olabilir. Kolon tümörlerinin bazıları aynı zamanlıdır ve proksimal lezyonların dışlanması gerekebilir(6).

Çoğu non-iyonik kontrast maddeler tatlandırıcı içerir. Bunlar gastrografinin bronşial ağaç içine aspirasyon şüphesi gibi kontraendike olduğu durumlarda major rol oynarlar. Çoğunlukla yenidoğan ve küçük çocukların üst gastrointestinal trakt incelemelerinde kullanılır(12, 13).

II.1.2 Kontrast maddelerin yan etkileri

Hemodinamik etkilerin çoğu osmolariteye bağlıdır. Kontrast maddeler hemodinamik olarak vazodilatasyon, hemodilüsyon, kan volüm artışı, periferik kan akımında artış, sistemik vasküler direçte artış ve kan basıncında azalmaya neden olur. İyonik kontrast madde hücre membran potansiyellerini ve elektrolit dengesini değiştirebilir. Hiperosmolar kontrast maddeler kalsiyuma bağlanabilir ve kardiovasküler etkiler gösterebilir. Ekstraselüler-intraselüler sıvı geçişi, hemodilüsyon, eritrosit morfolojisinde bozulma, endotel hasarı, histamin, serotonin, kompleman, fibrinolizin, kalikrein, bradikinin, prostaglandin ve lökotrien salınımına yol açar. Trombotik etki meydana getirirler. Bu yan etkiler düşük osmolariteli kontrast maddelerde daha azdır. Kontrast maddeler bunun yanında anaflaktik reaksiyona kadar ilerleyen alerjik reaksiyona neden olur. Nefrotoksite, trombotik etki, lokal toksite (ekstravazasyona bağlı) ve sistemik toksiteyi

içeren kontrast toksitesi bildirilmektedir. Kontrast toksitesi çoğunlukla osmolarite ile ilgilidir(14).

II.2 Mekonyum ileusu

Mekonyum ileusu ilk kez 1905'de Landsteiner tarafından tanımlanmış ise de, hastalığı daha iyi tanımlayan ve en erken belirtisinin mekonyum ileusu olduğunu ortaya koyan 1938'de Anderson olmuştur(15, 16).

Kistik fibrozis (mukovisidozis), ekzokrin salgı bezlerinin hastalığıdır. Hastalık 7. kromozomun uzun kolu üzerinde yer alan bir genin mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır(17, 18). Genin mutasyona uğraması solunum, gastrointestinal, bilier, pankreatik ve üreme sistemlerdeki epitelyum hücrelerin membranından klor taşınmasının aksamasına neden olmaktadır. Genin 800'den fazla mutasyonu söz konusu olduğundan bu durum kliniğe olguların %90'ında pankreas yetmezliği, %7-25'inde (ortalama %15'inde) mekonyum ileusu, erişkinlerde %20'sinde diabetes mellitus ve erkek hastaların neredeyse tamamında azospermiyle yansır. Otozomal resesif geçiş gösteren kistik fibrozis hastalığının geni, beyaz ırkın %5-6'sı tarafından asemptomatik olarak taşınmasına karşılık görülme sıklığı ortalama 1150-2500 canlı doğumda birdir(19, 20, 21). Kistik fibrozis beyaz ırk dışındaki ırklarda daha nadirdir(19). Asya ve Afrika'da hemen hemen hiç görülmez(23, 23). Buna karşılık Asya'lılarda kistik fibrozis olmadan mekonyum ileusu görülme olasılığı daha yüksektir(24). Genetik çalışmalar, kistik fibrozis ile ilgili genin erkek tarafından taşındığı ve bu erkeğin çocuklarında hastalığın görülme sıklığının %25-29 civarında olduğu göstermektedir(25, 26). Kistik fibrozisli çocuğun aynı zamanda mekonyum ileusu da varsa hastalığın kardeşlerinde görülme sıklığı %50'ye yaklaşmaktadır(25, 27). Bu nedenle, hastalığın görüldüğü ailelerin ve özellikle de ikiz kardeşlerin yakından izlenmesi ve soylarında kistik fibrozis görülmüş olan anne babanın, daha fazla çocuk sahibi olmasının engellenmesi gerekir. Kistik fibrozisli bebeklerin ortalama %15'inde (%7-25), anormal yapıdaki mekonyumun, terminal ileumda birikerek intestinal obstruksiyona yol açmasına mekonyum ileusu adı verilir(25, 28, 29, 30).

Mekonyum ileuslu yenidoğanların %10-20'sinde kistik fibrozis hastalığı yoktur(31, 32). Mekonyum ileusu kistik fibrozis hastalığı olmayan daha

büyük yaştaki çocuklarda da görülebilir(33, 34). Rickham buna mekonyum hastalığı adını vermiştir(35). Bu tip hastalarda hastalığın pankreas kanallarındaki konjenital stenoz, terminal ileumdaki lokal su emilim bozuklukları, tripsin aktivitesindeki yetersizlik, glikoprotein malabsorbsiyonu, barsak lümenine albumin sızması veya motilite bozuklukları gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir(36).

Hastalığın klinik belirtileri, organ pasajlarını tıkayan hipervisköz muküs sekresyonlarından kaynaklanır. En çok etkilenen organlar pankreas, akciğer, ter bezleri, ve ince bağırsaklardır(28, 37). Karaciğer, tükürük bezleri, üreme organları, ve nazal müköz membranlar hastalıktan daha az etkilenir. Terle atılan elektrolit miktarı anormaldir. İçinde yüksek oranda sodyum ve klor vardır. Akciğer doğum normaldir. Birkaç ay veya yıl sonra, küçük hava yollarının muküs tıkaçları ile progresif olarak tıkanması sonucu, progresif bir akciğer hastalığı ve sekonder enfeksiyonlar ortaya çıkar(38, 39). Kistik fibrozisli çocuklarda IgG yapımı yetersiz olduğundan Pseudomonas etkenli akciğer enfeksiyonları sık görülür(40). Gastrointestinal salgı bezlerindeki anormallikler de, intrauterin hayatta başlar. Prematürelde mekonyum ileusun görülmemesi, patolojinin gebeliğin son haftalarında başladığının işaretidir(39, 41). Bu nedenle kistik fibrozisli bebeklerin %15'inde hastalığın ilk belirtisi mekonyum ileusu denebilir. Bir dönem mekonyum ileusun ortaya çıkışın doğrudan pankreas kanallardaki konjenital stenoz veya pankreatik salgıların anormalliğinden kaynaklandığına inanılmışsa da, daha sonra mekonyum ileusundaki anormal mekonyum oluşumunda pankreas enzimlerin eksikliği yanında intestinal sekresyonların rolünün daha ön planda olduğu anlaşılmıştır(42,43,44). Gerçekten de mekonyum ileusunun şiddetiyle pankreatik lezyonun derecesi arasında bir korelasyon yoktur(45). Mekonyum ileusunda ileumda tıkanıklığa yol açan mekonyumun yapısı normal mekonyumdan farklıdır. Normale göre daha az su içerir (normalde %75, mekonyum ileusunda %65), sukraz ve laktaz içeriği ve pankreas enzimleri düşük, albumin ve mukoprotein içeriği yüksektir. (normalde %7, mekonyum ileusunda %85) Majör protein albumindir(45,46, 47). Mekonyum ileusunda, ince barsağın müköz bez salgıları yapışkan ve koyudur. Bunun sonucu, terminal ileum içinde, barsak mukozasına sıkı sıkı yapışık yoğun bir

mekonyum kitlesi oluşmakta ve bu da intestinal obstruksiyona yol açmaktadır. Otozomal resesif bir hastalık olduğundan, aile hikayesi üzerinde önemle durulmalıdır. Çünkü mekonyum ileuslu bebeklerin %10-33'ünde pozitif aile hikayesi vardır(25, 30, 48). Bebeklerin şikayeti, safralı kusma, abdominal distansiyon ve mekonyum çıkaramamadır. Karın palpasyonunda sağ alt kadranda içi dolu, lastik kıvamlı barsak halkaları hissedilebilir.

Mekonyum ileusu basit ve komplike olarak, iki klinik tabloyla karşımıza çıkar. Basit tip, kendisini 24-48 saat içinde herhangi bir ileal obstruksiyon olarak gösterir. Olguların %42'sini oluşturur(49). Terminal ileum içindeki yapışkan mekonyum kitlesi nedeniyle genişlemiştir. İleum genişlemiş, duvar kalınlaşmıştır. İçi koyu kıvamlı mekonyum ile doludur. Terminal ileum dardır ve ileoçekal valvden 15-20 cm proksimalindeki ileum kalınlığı ancak bir kurşun kalem çapındadır. Asıl mekonyum kitlesinin distalinde kalan ileum içinde de mekonyum pelletleri vardır ve kolon intrauterin dönemde başlayan tıkanıklık nedeniyle kullanılmamıştır. Benzer görünüm, tüm kolon ve terminal ileumu tutan aganglionoziste de olabilir.

Komplike tipte ise intestinal volvulus, perforasyon, mekonyum peritoniti, mekonyum pseudokisti, strangülasyon veya geçirilmiş dolaşım bozukluğuna sekonder ince barsak atrezisi veya stenozu tabloya eşlik eder(50, 51).

Olguların %50'sinde içi mekonyum dolu segmentin, kendi etrafında dönmesine bağlı olarak segmenter ince barsak volvulusu vardır. Barsak duvarına sıkıca yapışmış olan mekonyum lead point rolü oynarak invajinasyona neden olabilir(25, 52, 53). Barsak perforasyonu doğumdan sonra meydana gelmiş ise, bakteriyel peritonit vardır. Komplike mekonyum ileusunda, semptomlar daha erken ortaya çıkar. Hastada perforasyon ve pnömoperitoneum varsa, abdominal distansiyon bebeğin solunumu etkileyecek kadar fazladır.

Antenatal ultrasonografide (USG) 20. gestasyonel haftasından sonra saptanan ekojenik bir barsak genişlemesi bebeğin ailesinde de kistik fibrozis hikayesi varsa mekonyum ileusu ve mekonyum peritoniti lehine değerlendirilebilir. Buna karşılık ekojenik fetal barsak görünümünün hiçbir

anlamı olmadığı belirlenler de vardır(54, 55). Diğer antenatal USG bulguları asit, polihidroamnioz ve intraabdominal kitle olabilir(25). Antenatal tanı almış olan mekonyum ileusu ve peritonit olguların % 25-55'sinin operatif tedaviye ihtiyaç duyduklarını belirtilmektedir(30,49).

Basit mekonyum ileuslu hastaların çok azında direkt karın grafisinde ileal atreziyi düşündürecek sıvı-gaz seviyeleri ve dilate ince barsak halkaları vardır. Daha büyük bir kısmında ise, obstruksiyonun seviyesini belirleyecek bir görünüm yoktur, çünkü bağırsakların içi mekonyum ile doludur. (White işareti) Bunun yerine, %75 hastada yutulan havanın katı mekonyum içine girmesiyle ortaya çıkan 'buzlu cam manzarası', 'Neuhauser işareti' veya sabun köpüğü adı verilen bir radyolojik görünüm vardır. Bu görünüm bütün mekonyum ileuslarda olmadığı gibi, mekonyum ileusu dışındaki kongenital intestinal obstruksiyonlarda da görülebilir. Direkt karın grafisinde karşılaşılabilecek bir başka şey de mekonyum peritoniti veya psödokist gibi komplike olgularda kalsifikasyonlardır.

Mekonyum ileusuna benzer bir klinik tabloya neden olabilecek Hirschsprung hastalığı, küçük sol kolon sendromu, mekonyum tıkaç sendromu, ince barsak atrezisi ve fonksiyonel obstruksiyonlardan ayırt etmenin en kestirme yolu aynı zamanda tedavi yerine de geçebilecek kolon grafisi çekilmelidir. Kolon grafisinde kullanılmamış kolon vardır. Kolon grafisinin aynı zamanda tedavi yerine geçmesi amacıyla suda eriyen maddelerle çekilmesi önerilir. Bu grafide mikrokolon görünümü varsa mekonyum tıkaç sendromu, Hirschsprung hastalığı, küçük sol kolon sendromu, kolon atrezisi ekarte edilmiş olur. Ancak mikrokolon görünümü ileal atrezi veya total kolonik aganglioneoziste de mevcuttur. İleal atrezilerde kontrast madde ileuma geçirilemez. Total kolonik aganglioneoziste ise, baryum ileuma geçirilir. Fakat daha sıvı bir ortamda yayıldığı görülür. Mekonyum ileusununda ise ileum içindeki katı mekonyum dolma defekti şeklinde kontrast madde tarafından çevrelenir.

Mekonyum ileusun tedavisinde 1969'a kadar ister basit formu olsun, ister komplike formu, cerrahi yöntemler kullanılmıştır. İlk başarılı cerrahi tedavi 1948'de ileostomiden yaptıkları serum fizyolojik irrigasyonlarıyla 8 hastanın

beşini yaşatan Hiatt ve Wilson'a aittir. 1950'lerde içi mekonyumla dolu segment rezeke edilmeye ve çeşitli ileostomiler şeklinde dışarı alınmaya başlanmıştır. Gros distal ve proksimal uçların çifte namlusu gibi yana dışarı ağızlaştırıldığı Mikulicz kendi adıyla bilinen ileostomiye, Bishop ve Koop distal stomayı kullanmıştır(66, 67, 68). Noblett 1969'da mekonyum ileusu olgusunda meglumin diatrizoate'la %0.1 polysbate 80 (Tween 80) karışımı olan Gastrografin lavmanı kullanarak ileum içinde birikmiş olan mekonyumu boşaltmasıyla birlikte hastalığın tedavisini gerçekleştirmiştir. Günümüzde basit mekonyum ileusunun tedavisi ileostomi dahi yapılmadan hipertonic rektal irrigasyonlarla yapılmaktadır(69, 70, 71).

Nonoperatif tedavi uygulanacak bebekler, bebek ameliyat olacakmış gibi hazırlanmalı, sıvı elektrolit defisiti düzeltilmeli, geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı, bebeğin vücut ısısı, nabız sayısı ve arteriyel tansiyonu monitorize edilmeli, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile volvulus, peritonit veya barsak perforasyonu ekarte edilmeli, lavman floroskopi altında yapılmalı ve lavman sırasında barsak lümenine fazlaca ekstraselüler aralığa sıvı çekileceğinden, hipovolemiyi önlemek için bebeğe kolloid verilmelidir(72).

Tedavinin temel amacı lavmanla terminal ileuma geçirilen hipertonic sıvının lümenine su çekmesi ve yapışkan mekonyumun kendiliğinden dışarı atılmasıdır. Lavman için günümüzde sodyum metilglukozamin diatrizoat, diatrizoate sodyum, iotalamat meglumin veya Tween 80, N-asetilsistein ile birlikte veya tek başlarına kullanılmaktadır. Bu maddelerin osmolaritesinden kaynaklanan sistemik ve lokal komplikasyonları önlemek amacıyla yarı yarıya veya 3/1 sulandırılarak kullanılması önerilmektedir(71, 73, 74).

Bir dönem kullanılmış olan hidrojen peroksit yapışkan mekonyumu eritmekte çok etkili olmasına rağmen hava embolisi ve barsak gangreni gibi komplikasyonlara neden olduğundan kullanılmamaktadır(61, 75).

Kontrast madde floroskopi eşliğinde opak maddenin basınçsız olarak mekonyum ile dolu barsak segmentinin proksimaline ulaştırılmalıdır. Verilen maddenin mukolitik ve osmotik etkileri yanında hidrostatik etkisinden de yararlanılmasına rağmen, perforasyon riski nedeniyle çalışmanın bir

noktasında takılma olduğunda asla basınç uygulanmamalıdır. Çalışma başarılı olmuşsa, birkaç saat içinde mekonyum çıkışı başlar ve 24-48 saat içinde boşalma tamamlanır. Boşalma olmaz ise, 6-24 saat sonra lavman tekrarlanabilir. İkinci lavman çok dikkatli yapılmalıdır. Komplikasyonlar daha çok ikinci lavmandan sonra karşılaşılr. İkinci lavmanın ardından da dışkılama olmazsa hasta ameliyata alınır. Lavman başarılı olduğu takdirde, hem %1'lik N-asetilsistein ile 1 hafta süreyle rektal irrigasyonlara devam edilir, hem de 6 saatte bir 5-10 ml nazogastrik yoluyla verilir. Komplike olmamış mekonyum ileusların %50-75'i, hiperozmalar lavmanla düzelmektedir(48, 76, 77). Lavmanın başarısı kontrast sıvıların sulandırma oranlarından ziyade lavman sıvısının terminal ileuma geçirilip geçirilmemesiyle ilgilidir. Lavman sıvısının sadece kolon içinde kaldığı olgularda obstruksiyonun açılmaansı % 0-25, terminal ileuma geçirebildiği olgularda %63-83'tür(77).

Hiperosmolar lavmanın komplikasyonları, intestinal perforasyon, nekrotizan enterokolit (NEK), hipovolemik şok ve ölümdür(% 2.75-9.6) (74, 78, 79). Bu nedenle ilk lavmanı takiben, bir de lavmandan 24 saat sonra ayakta direkt karın grafisi çekilmelidir. Erken perforasyon, barsak lümeninin içine dolan aşırı sıvıyla gerilmesine bağlıdır. Geç perforasyon ise, 12-24 saatler arasında, hiperosmolar sıvının mukoza dolaşımını bozması ile oluşur.

Basit mekonyum ileusu lavman ile tedavi edilmeye başladıktan sonra, cerrahi tedaviye sadece lavman başarısızlıkla sonuçlanmışsa, perforasyon, psödokist, atrezi veya peritonitle komplike olmuş mekonyum ileusunda ve mekonyum ileusu tanısından kesin değil ise başvurulur.

III.3 Mekonyum tıkaç sendromu

Normalde mekonyumun son 1-2 cm'lik kesimi sert ve soluk renklidir. Bu tıkaç genellikle doğumdan hemen önce veya doğum sırasında atılır ve ardından mekonyum çıkar. 500 yenidoğandan birinde bu mekonyum tıkaçı daha uzundur. Clatworthy 1956'da mekonyum ileusu ile ilgili olmayan benign kolonik bir obstruksiyon olan mekonyum tıkaç sendromu tanımlamıştır(80, 81). Kolonun motilite bozukluğundan kaynaklandığı sanılmaktadır. Hastalıkta sertleşmiş mekonyum inen kolon, sigmoid kolon ve rektumu tıkar.

Yapışkan kuru ve gri-beyaz renkli bir mekonyum tıkaçı, rektum ve barsak duvarına sıkıca yapışık olmasına rağmen rektal tuşe veya lavmanla kolayca dışarı atılır. Mekonyum tıkaç sendromu oğullarının % 14'ünde kistik fibrozis, % 4'ünde de konjenital aganglionik megakolonla birlikte görüldüğünden tedavi sonrası bu hastalık açısından değerlendirilmelidir(82, 83, 84). Mekonyum tıkaçına bağlı kolon perforasyonları rapor edilmiştir. (85)

Mekonyum Tıkaç Sendromu'da tipik alt gastrointestinal sistem obstruksiyonu semptom ve bulguları vardır. Abdominal distansiyon, safralı kusma ve mekonyum çıkışının olmaması ile karşımıza çıkar. Ayakta direkt batin grafisinde, distal bir tıkanıklıkla uyumlu çok sayıda sıvı- gaz seviyesi vardır. Kolon grafisinde, tıkanıklığa yol açan mekonyum tıkaçı baryum ile çevrelendiği ve üzerinde kalan kolon segmenti çok genişlemiş görülür(82, 86). Tıkaç, kolon grafisini takiben veya sonra yapılacak lavmanlarla dışarı atılır(70, 87). Kistik fibrozis ve megakolon olasılığı nedeniyle ter testi ve rektal biyopsi yapılmalıdır.(38, 82, 83).

II.4 Nekrotizan enterokolit

İlk NEK olgusu 1888'de ve 1891'de Paltauf ve Generish'e aittir(88). NEK tanımlanmasına rağmen 1953'e kadar enfeksiyöz enterit olarak bilinen bu hastalık, bu zamandan sonra Schmid ve Quasier tarafından nekrotizan enterokolit adı verilmiştir(88). İlk başarılı tedavi ise 1943 yılında Agerty ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir(88, 89). NEK'in tanımlanması, sınıflandırılması, cerrahi tedavinin temeli 1960'lı yıllarda yapılmıştır(90, 91, 92). 1975'te bir serinin değerlendirmesi sonrası Santuli ve arkadaşları intestinal mukoza hasarı, bakteri ve beslenmenin (hiperosmalar mama) hastalığın patogenezi önemli rol oynadığını belirtmiştir(93). 1960'lı yıllarda erken cerrahi müdahale tedavi edileceği düşünülürken, 1970'lı yıllarda erken tanı konmuşsa nonoperatif yöntemle tedavi edilebileceği ortaya konmuştur(88). 1978'de Bell ve arkadaşları NEK'in klinik evrelemesini yapmış, 1986'da Walsh ve Kliegman da bu sınıflandırmayı yeniden düzenlemiştir(94, 95).

Amerika Birleşik Devletleri'nde NEK sıklığı 1000 canlı doğumda 3, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 1000 canlı doğumda 30, doğum ağırlığı 1500 gramın altındaki bebeklerde % 10, yoğun bakım ünitesinde yatan

yenidoğanlarda ise % 0.8-8'dir(89, 96). Bunun yanında prematürite insidansı düşük olan bölgelerde NEK daha az sıklıkla görülmektedir. Japonya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada NEK sıklığı % 0,3 bulunmuştur(97). Ülkemizde genel sıklık % 0.2- 7, prematürlerde ise % 7- 8 oranında bildirilmiştir(98, 99). NEK'li bebeklerin % 90'dan fazlası 2000, % 48-58'i 1500 gramın altındadır(100, 101). Semptomların % 90'ında yaşamın ilk 10 gününde ortaya çıkar(101, 102). Prematür bebeklere göre miadında doğmuş bebeklerde semptomlar daha erken ortaya çıkmaktadır(103, 104). Gestasyonel yaş ne olursa hastalık ne kadar erken ortaya çıkarsa komplikasyon ve mortalite oranı o kadar yüksektir(105, 106).

DeneySEL ve klinik çalışmalara rağmen NEK'in etyolojisi tam olarak tespit edilmemiştir. Etiyolojide prematürite, formula mama ile beslenme, bazı enfeksiyon ajanları, barsak iskemisi, hipoksi, ilaçlar ve barsak motilite bozukluğu sorumlu tutulmuştur(88, 89, 96). Klasik olarak enfeksiyon, beslenme ve iskemi NEK patogenezinin sorumlu 3 ana faktör olduğuna inanılır(107). Tetiği çeken mekanizma ne olursa olsun, barsak duvarında dolaşım bozukluğu, nekroz ve bakteriyel invazyonu ile hastalık karakterizedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda prematürite ile NEK arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur. Burada neden olarak barsağın işlevsel ve yapısal gerekli olgunluğa ulaşmaması gösterilmiştir(108). Prematür bebeklerde gastrik asit ve pepsin üretimi düşük, amilolitik, lipolitik ve proteolitik salgılar yeterli düzeyde değildir. Bunun sonucu olarak bakteriyel kolonizasyon için daha uygun ortam oluşmuştur(109). Bunun yanında çalışmalarda yenidoğan ve prematürlerde barsak mukozasındaki Paneth hücrelerinin lizozim içeriğinin azaldığı gösterilmiş ve buna bağlı olarak bakteriyel canlılık, yapışma ve translokasyonun kolaylaşmıştır(110).

İntestinal iskemi ve hipoksi vazospazm, tromboze hipovolemi NEK'i ortaya çıkaran indirekt risk faktörleridir(107, 111, 112, 113). Lloyd'un dalma refleksi (diving refleksi) veya HerringBreur refleksi teorisine göre belirli süre devam eden hipoksik durumlara tolerans gösteren splanik dolaşım, bu durumun daha fazla uzaması halinde yeterli kan akımının sağlanmakta ve

bu durum barsak mukozasında kalıcı zedelenmeye yol açmaktadır(114). Kanın hipervisköz yapıda olması mikro dolaşımda staza neden olarak NEK'e neden olduğu öne sürülmüştür(115). Mezenter kan akımında düşme ve sonrasında reperfüzyon sonucu ksantin oksidaz, hipoksantin ve süper oksid radikalleri gelişmektedir. Oksijen radikallerinin hücre zarına ve hücre içi organellerine verdiği zarar sonrası mebranlar parçalanır. Bunun sonucu barsak mukoza hücrelerinin geçirgenliği artar ve barsak bariyeri bozulur(89).

Prematürlerde daha belirgin olmak üzere yenidoğanlarda bağışıklık sisteminin zayıflığı, barsaktaki IgA seviyesinin ve mide asit salgısının az olması sonrası bakteriyel kolonizasyon hızlı ve düzensiz bir şekilde gelişir(116). Salgısal IgA, IgM ve IgG kaynağı olan anne sütü ile beslenememe durumun da bağırsağın savunma mekanizması bozulur. Bunun yanında anne sütünde bulunan diğer önemli savunma bileşenlerin alımaması bağışıklık sisteminde zayıflığa neden olur(88).

Enteral beslenmenin kendisi veya besinin tipi ve hacmi NEK'i ortaya çıkaran risk faktörlerinden biridir(117). Hiperozmolar formula mamalar ile NEK sıklığı artığı gözlenmiştir(89). Hiperozmolar formula mamalar beslenenler, anne sütü ile beslenenlere göre 6- 20 kat daha fazla NEK gelişmektedir. (88) Hiperozmolar besinler lümen içine aşırı su çekerek serum ozmolaritesini yükselttiği ve dolaşan volumün azalmasına neden olarak hiperviskoziteye yol açtığı, bunun sonucu barsak dolaşımının bozulduğu öne sürülmektedir(88). Hiperozmolar maddeler ayrıca barsak mukozasında doğrudan etkili olduğu gösterilmiştir(89). Hiperozmolar formula benzer mekanizma ile oral vit E, oral kalsiyum laktat desteği veya mekonyum ileus tedavisinde kullanılan hiperozmolar kontrast maddelerle NEK ortaya çıktığı belirtilmiştir(20, 121, 122). Bunun yanında indometazin ve kokaininde NEK riskini artırmaktadır.

Sitokinler nötrofil kemotaksisi, IgA salınımını artırma, epitelyum hücre çoğalması, farklılaşması ve mukozal hasarların onarımda rol almaktadır(123). Trombosit aktive edici faktör (PAF), İnflamatuvar hücre ve E.Coli tarafından üretilen ve intravenöz uygulandığında hipotansiyon, hemokonsantrasyon, nötropeni ve barsak nekrozuna yol açabilir(124, 125,

126). Endotoksin PAF üretimini artırmaktadır, PAF ve endotoksinler sinerjistik etkiye sahiptir. Endotoksinler ve PAF sistemik olarak barsak nekrozuna yol açar. PAF antagonistleri, PAF ve endotoksinin zararlı etkilerini önler(127). PAF antagonisti plazma asetil hidroksilaz enzimidir. Normal düzeyine 6 haftada ulaşmaktadır. NEK'li bebeklerde seviyesi düşüktür(127, 128). Plazma asetil hidrolaz anne sütünde mevcuttur. NEK'i önlediği düşünülmektedir. PAF'ın yanında tümör nekroz faktörü (TNF α), IL-6 ve IL-8'de NEK gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir(123, 127). Ayrıca endotel gevşeme faktörü ya da NO yenidoğanlarda septik şok gelişimi ile ilişkilidir(129).

NEK'li olguların % 86'sında ileumu, % 74'ünde kolon ve % 28'inde jejenumu tutmaktadır(90, 130). % 44'ünde ince barsak ve kolon birlikte tutulmuştur(131). Olguların % 18-38'inde barsak duvarında tüm kat tutulumu (pan nekroz) mevcuttur(132). Perforasyon sıklıkla anti-mezenterik yüzde ve terminal ileumdadır. Hastalığın başlangıcında barsak ansları genişlemiş, serozal ödem mevcuttur. Mukozal ülserasyonlar ve transmural tutulum olduğunda serozada gri-kırmızı leklenmeler oluşmaktadır(131). Diğer histolojik bulgular akut veya kronik inflamasyon, bakteriyel proliferasyon ve pnömotozis intestinalistir(113, 131, 133).

Başlangıçta yenidoğan septisemisinden ayırt edilmesi zordur(134). Bu durumda letarji, vücut ısısında düzensizlik, apne, bradikardi ve hipoglisemi atakları olabilir. Klasik bulgular, batında distansiyon, safralı kusma ve rektal kanamadır. Genellikle bu bulgulardan 24 saat sonra ortaya çıkmaktadır(102). Önlem alınmaz ise septik tablo gelişmektedir. Ayırıcı tanıda, orta barsak volvulusu, sepsis ve megakolon düşünülmelidir.

Kan toblosunda sıklıkla nötropeni, bazen lökositöz, trombositopeni, hiponatremi ve metabolik asidoz bulunmaktadır(135, 136). Lökopeni kötü prognoz göstergesidir(137). Trombositopeni NEK'in yanında gram negatif organizmalara ve inflamasyona sekonder sitokinlere bağlı olabilir. NEK düşünülen olguların % 30-35'inde kan kültürü pozitifdir.(138).

Karın grafisinde, genişlemiş barsak halkaları, barsak serozası altında pnömotozis intestinalis veya bazen portal ven trasesine uyan bölgede

kabarıcıklar, perforasyon olmuş ise diyafram altında serbest hava görülebilir(139, 140,141). Karın grafisinde genellikle ilk bulgu genişlemiş barsak ansıdır(141). 24- 36 saat sebat eden barsak ansı, segmentin dolaşımının bozulduğunu işaretidir(141, 142, 143). Bu olguların yaklaşık %60'ı cerrahi tedaviye ihtiyaç duyar.

Pnömatosis intestinalis, barsak duvarının invaze etmiş bakterilerinin fermentasyonun sonucudur(144). Enteral beslenme fermentasyonu desteklediğinden dolayı, enteral beslenen olguların %84'ünde görülmektedir(145).

USG ile barsaklarda nekroz, intraperitoneal sıvı ve portal ven içinde gaz tanımlanabilmektedir(146). Olguların %20'sinde görülmektedir. Portal ven içinde gaz görülmesi hastalığın ileri evrede olduğunu gösterir(132). Olguların %12-40'ında diyafram altında serbest hava görülmektedir(88, 147). Barsak perforasyonu emin olunamıyorsa parasentez yapılabilir. 0.5cc'den daha fazla kahverengi veya yeşil-kahverengi bir sıvı aspire edilmesi ve sıvıda gram boyamada mikroorganizma görülmesi barsak gangrenin önemli bir bulgusudur(147, 148, 149).

Tanının erken dönemde konulması ve tedaviye erken başlanması yaşam şansını etkileyen en önemli faktördür(89). NEK olgularının yarısı medikal tedavi ile iyileşmektedir. Oral beslenmenin kesilmesi, antibiyotik kullanımı ile medikal tedaviye başlanır(89, 150, 151, 152). Kullanılacak antibiyotik penisilin türevi+ aminoglikozid+ anaerobik mikroorganizmalara karşı bir preparatı içermelidir. Antibiyoterapiye yanıt vermeyen olgulara antifungal eklenmelidir(89). Anemi ve koagülopatiyi düzeltmek amacıyla kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılamalı, 6- 8 saat aralıklarla tekrar muayene ve direkt karın grafisi planlamalıdır(151). Sık aralıklarla kan sayımı, elektrolit, kan gazı ve koagülasyon değerleri kontrolü ve gerekiyorsa bunlara yönelik destekleyici tedavi tedavinin temelini oluşturur(89, 151, 152).

Tablo 3:NEK'te Bell evrelemesi

EVRE 1; (Şüpheli NEK)
<ul style="list-style-type: none">- Öyküde bir ya da birden çok perinatal strese neden olabilecek faktör olması- Sistemik bulgular: apne, letarji, ısı düzensizlikleri ve bradikardi- Gastrointestinal bulgular: isteksiz beslenme, beslenme öncesi mide rezidüsü miktarı artışı, kusma (safralı ya da gizli kan içerecek şekilde), hafif abdominal distansiyon, fissür yokken gaitada gizli kan saptanması- Radyolojik bulgular: Ayakta direkt batın grafisinde genişlemiş barsak ansları ve subileus
EVRE 2: (Kesin NEK)
<ul style="list-style-type: none">- Birinci evredekilere ek olarak- Devam eden gizli ya da bariz sindirim sistemi kanaması ve belirgin karın distansiyonu- Karın grafisinde ciddi barsak genişlemesi ve ileus, barsak duvarında kalınlaşma, sebat eden barsak ansı, pnömatozis intestinalis ve portal vende gaz saptanması
EVRE3: (İlerlemiş NEK)
<ul style="list-style-type: none">- İkinci evredekilere ek olarak- Vital bulgularda bozulma, septik şok bulgularının gelişmesi ve ciddi sindirim sistemi kanaması- Ayakta direkt batın grafisinde diafragma altı serbest sıvı

NEK'te kesin cerrahi endikasyon barsak perforasyonu ve gangrenedir(100, 139, 153). İdeal cerrahi müdahale barsak gangreni oluşmuş fakat perforasyon ortaya çıkmamış olgularda yapılabilmesidir(154). Medikal tedavi ile izlenen olgularda kliniğin bozulması, karında kitle ele gelmesi, ponksiyonda barsak nekrozu işaretlerinin olması, portal vende gaz görülmesi cerrahi endikasyonu koydurur(89, 93, 151). Koloske'ye göre

yenilenmiş cerrahi endikasyonlar, pnömoperiton, tıbbi tedaviye yanıt alınamaması ve kliniğin bozulması, parasentezde pozitif bulgular, karın duvarında ödem, karında kitle palpe edilmesi, şiddetli gastrointestinal kanama, ciddi trombositopeni, sebat eden dilate barsak ansı ve asit, portal vende gaz ve pnömatozis intestinastir(149, 147). Göbek üstü sağ transvers insizyon ile karın boşluğuna girilir. Karaciğerde subkapsüler hematoma oluşma olasılığı kaçınmak için mümkün olduğunca ekartör kullanılmamalıdır. Peritoneal örnekler alındıktan sonra barsaklar mideden rektuma kadar incelenir(89, 151). Yapılacak cerrahi işlem tutulan barsak segmentinin uzunluğu ve yerine göre değişmektedir. Son yıllarda laparoskopik yaklaşımın güvenilir ve kullanışlı bir yöntem olduğu belirtilmektedir(155, 156)

II.5 İskemi reperfüzyon

Barsak iskemisi, tanı ve tedavisindeki güçlükler nedeniyle önemli bir sorundur. Barsak iskemisi meydana geldikten sonra mukozal bariyerin bozulması ve mukozal geçirgenliğin artmasına yol açar(157, 158). İskemi reperfüzyon hasarından hücre hipoksisi ve serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmuştur. İskemi sonrası nötrofillerin çoğalması ve bu nötrofillerden salınan myeloperoksidaz enzimi kapiller por aralığının genişlemesine neden olur. Bunun yanında hipoksi sonrası ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaz'a dönüşmekte ve reperfüzyon safhasında, serbest oksijen radikallerin sentezinde rol oynamaktadır. Serbest oksijen radikalleri hidroksil radikalleri ile lipid peroksidasyonu başlatmakta ve hücre membran lipid yapısını bozarak doku hasarına yol açmaktadır(159, 160).

Barsak bariyer komponentleri, normal mikrobik flora, mekanik faktörler, sağlam immün yanıt, barsak karaciğer aksını içerir(161). Mikrobik floradaki değişim geniş spektrumlu antibiyotikler ile olur, floradaki değişim koruma mekanizmanın kaybına yol açar. Sonuçta potansiyel patojenlerin tutunmasına ve anormal bakteriyel translokasyon artışı meydana gelir(162, 163). Gastrointestinal traktın başka koruyucu mekanizmaların başında da musin ve IgA meydana gelmektedir(163). Karaciğer-barsak aksı endotoksin translokasyonuna karşı primer defans gibi görülmektedir(164). Karaciğer-

barsak aksı safra tuzlarıyla detarjan benzeri komplekslerle hafifce emilen endotoksinlerin translokasyonunu sınırlamada rol oynar(165).

İleuslu hastalarda sıklıkla intestinal hareketlerin azalması, patojen mikroorganizmaların artışına neden olmakta ve bakteriyel translokasyona predispozan etki yapmaktadır. Hiperosmalar enteral beslenme barsak normal florasına hasar verdiği için barsağın normal mekanik defansını azaltır(166).

İskemik dokuların reperfüzyonu, süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri , hipoklorik asit, hidrojen peroksit, peroksitten oluşan NO gibi toksik reaktif oksijen radikalleri oluşması ile sonuçlanır. İskemi ile hücre içi hipoksantin artar. İskemi hipoksantin kstantine katalizlenmesine engeler ve dokularda artmış hipoksantin seviyelerine neden olur. O₂'nin reperfüzyonla yeniden hücre içine girişi artmış hipoksantin toksik reaktif oksijen radikallerine dönüşmesine neden olur. Reaktif oksijen radikalleri hücre membran lipid peroksidasyonu yolu ile direkt hasara neden olan potent oksidasyon ve redüksiyon ajanıdır(167).

II.6 L-Arginin

Yirmi amino asitten biridir. Alkolde az çözünür, eterle çözünmez. L-Arg pozitif yük taşıdığı için bazik amino asittir.Esansiyel amino asitler grubunda yer alır. Ancak erişkinler de esansiyel değildir. Bundan dolayı semiesansiyel olarak nitelendirilir. Özellikle yenidoğan dönemindeki çocuklarda besinlerle alınması gereklidir(168). L-Arg poliaminlerin bilinen bir prekürsürüdür.Poliaminler hücre büyümesi ve diferansiyasyonun önemli mediatörlerdir. Poliaminler membranların lipid peroksidasyonuna karşı korunmasında rolleri mevcuttur(169).

L-Arg'in NO prekürsör maddesi olduğu 1987'de tespit edilmiştir. L-Arg metabolizması sonucu oluşan üç ürün transmitter görevi görür. Bunlar NO, glutamat ve agmantindir. Bunun yanında L-Arg, insülin, büyüme hormonu, glukagon ve prolaktin gibi hormonların sekresyonunu stimüle eder(170, 171).

Enteral glutamin amin, glutamat ve plazma glutamini yüksek miktarda ince bağırsaklarda katabolize olur ve intestinal L-Arg veya sitrülün

sentezinde kullanılır. İnce bağırsak mukozası L-Arg sentez ve katabolizması arasındaki sağlayan en önemli mekanizmadır. Glutamin, glutamat ve prolin intastinal L-Arg ve sitrülün sentezinin en önemli prekürsörleridir(170). Erişkinlerde L-Arg'nin yaklaşık %60'ı böbreklerden sentezlenir. Bunun için sitrülün kandan alınır. Proksimal kıvrımlı tübüllere L-Arjinosüksinat sentez ve L-Arjinosüksinat liyaz reaksiyonları ile L-Arg'e dönüştürülür. Karaciğerde L-Arg sentezi periportal hepatositlerde üre siklüsü ile gerçekleşir. Sağlıklı insanlarda üre oluşumu, NO ve kreatin oluşumundan daha fazladır. Hepatik L-Arg sentezi, ornitin gibi ara ürünlerin üre siklüsünü aktive etmesi halinde mümkündür. Bundan dolayı ve karaciğerde arginaz aktivitesinin yüksek olması nedeniyle net L-Arg sentezi çok azdır(169). L-Arg biyosentezi karaciğer dışındaki hücreler için NO sentezi için substrat kaynağını oluşturur. NO oluşumu sırasında ortaya çıkan sitrülün, sitrülün/NO ve L-Arg/sitrülün döngüsünü kullanarak yeniden L-Arg oluşumu için kullanmaktadır(170).

Makrofajlarda NO ve L-Arg biyosentez kapasitesinin indüklenebildiği bilinmektedir. Karaciğer dışı hücrelerde ASS (L-Argininosüksinat sentez) ve iNOS (indüklenebilir NOS) indüksiyonu ile olduğu bilinmektedir. L-glutamin ve hipoksi, NO sentezleyen hücrelerde L-Arg sentezinin fizyolojik düzenleyicileridir. L-Arg sentezinin glutamin tarafından inhibisyonu, NO oluşturan endotel hücreleri, serebral perivasküler nöral doku ve sıçan peritonu makrofajlarında gösterilmiştir. Bu inhibisyonun sitrülün alımındaki ve ASS aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu kabul edilmektedir. Hipoksi endotel hücrelerinde ASS aktivitesini azaltarak L-Arg sentezini inhibe etmektedir. L-Arg'in dört adet nitrojen atomu taşımaktadır. Bu özelliğinden dolayı nitrojen taşıyıcı olarak görev yapar. Bu özelliği ile üre siklüsünde yer alması nedeniyle amonyak temizlemesinde de görevi bulunmaktadır(170).

Diyetle alınan L-Arg hızlıca ince bağırsaktan emilir. Yaklaşık olarak yarısı ince bağırsaklarda hemen ornitine çevrilir. Bu işlem arginaz enzimi ile gerçekleşir(172). L-Arg ayrıca NO, kreatin, agmantin ve ornitine dönüşmesinin yanında t-RNA ile birleşerek protein sentezine de girebilir(170).

L-Arg endokrin sistem üzerinde özellikle adrenal ve pituiter bezlere etki etmektedir. L-Arg alımının katekolaminlerin, insülinin, glukagonun, prolaktinin ve büyüme hormonu salınımını artırmaktadır(173, 174). En bilinen mekanizma L-Arg'in vücutta NO dönüştüğü ve fizyolojik olayları NO üzerinden etki ettiğidir. L-Arg potent immünomodulatördür. L-Arg takviyesi kanser hastalarında immun fonksiyonu artırır. Ameliyat sonrası enfeksiyonu azaltır. Bunun yanında hücre adhezyon moleküllerinde ve proinflamatuvar sitokinlerin miktarında azalma yol açmaktadır(175).

II.6.1 Klinik çalışmalarda L-Arginin

Nitrik oksit ile yapılan çalışmalara paralel olarak NO prekürsörü olması nedeniyle L-Arg ile yapılan araştırmalarda da artış olmuştur. L-Arg ağırlıklı olarak yenidoğan döneminde NEK, yenidoğan pulmoner hipertansiyon ve respiratuvar distres sendromunda çalışılmıştır.

NEK çoğunlukla prematür bebeklerde görülen, iskemi, bakteriyel kolonizasyon ve mama ile beslenmenin neden olduğu mukozal zedelenmenin eşlik ettiği ancak patogenezi tam olarak aydınlatılmamış bir hastalıktır. Bunun yanında mekonyum ileusunun tedavisi sırasında kullanılan hiperosmolar kontrast maddelere bağlı NEK gelişimi de bildirilmiştir(176, 107). L-Arg'den sentez edilen NO bazal vazodilatör tonusun ayarlanmasında görev yapmaktadır. Gastrointestinal sistemde NO bazal vazodilatör tonusun ayarlanmasında görev yapmaktadır. Gastrointestinal sistemde NO düz kas gevşemesinde ve mukozal kan akımının sağlanmasında önemli rol oynamaktadır(177). Enflamasyon ve zedelenme durumunda mukozal dolaşım ve barsağın bariyer fonksiyonunun oluşmasında NO'in önemli görevleri vardır(178, 179). NO sentezinin inhibe edilmesi ile gastrointestinal sistemde oluşan iskemi, kimyasal ajanlar, hipoksi ve trombosit aktive edici faktör ile indüklenmesi arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir(180, 181). Bu etkiler dışarıdan verilen NO ile artırılmıştır(180, 182). Deneysel NEK modelinde L-Arg infüzyonunun bağırsak zedelenmesini azattığı ve bu L-Arg tedavi amaçlı kullanılabileceği ortaya konulmuştur(183). NEK hastalarına L-Arg süplementasyonu yapılmasının NEK insidansını azalttığı göstermiştir(184). Bunun yanında L-

Arg suplementasyonu NEK gelişimini engellediği araştırmalarla desteklenmiştir(185).

II.7 Nitrik oksit

Vasküler tonus nöral ve humoral faktörler tarafından düzenlenir. Bu faktörlerden biri olan endotel kaynaklı gevşeme faktörün(EDRF) varlığı 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki (186) tarafından tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşeme ile gösterilmiştir. Palmer ve arkadaşları (187) EDRF'nin kimyasal yapısının NO olduğunu belirtmiştir. Günümüzde ise NO, vasküler endotelden sürekli olarak salındığı ve böylece vasküler tonusu regülasyonda önemli rol olduğu kabul edilmektedir. NO vasküler endotel haricinde farklı yapılardan sentezlenebilmektedir.

Nitrik oksit düz kas, endotel hücresi ve diğer birçok memeli hücresinde L-Arg amino asidin nitrojenin, nitrik oksiti sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile oksitlenmesi sonucu sentez edilir. Sentez sırasında nikotinamid adenin dinükleotit fosfat, kalmodulin, oksijen ve dört kofaktöre (hem, flavin mononükleotid, flavin adenin dinükleotid ve tetrahidrobiyopterin) ihtiyaç vardır(188).

NOS enziminin nöronal, endotelyal, ve immünolojik (indüklenebilir) olmak üzere üç farklı izoformu vardır. Bu izoenzimler %50 oranında homoloji gösterirler(189, 190). Bu izoenzimlere özgü genler kromozom 7 (eNOS), kromozom 12 (nöronal NOS- nNOS) ve kromozom 17 (iNOS) üzerinde bulunur(189, 191). Bunlardan nöronal ve endotelyal izoformlara yapısal (cNOS) denilmektedir. Elde edilen hücre tipine göre nNOS ve eNOS oluşur. Bunlar kalsiyuma bağımlıdır. İmmunolojik NOS indüklenebilir NOS olarak adlandırılır ve immünolojik olaylardan ve nöronal zedelenmeden sonra ortaya çıkar.

Hücre içinde sürekli şekilde mevcuttur. Vasküler tonus ile nöronal aşırım için aralıklarla küçük miktarda NO üreten sistemdir. Genel olarak nöronal yapılar, endotel hücreler, endokard, myokard ve trombositlerde bulunurlar. Ca^{+2} /kalmoduline bağımlı olup intraselüler Ca^{+2} düzeyini yükselten agonistlerle aktive edilir. Ca^{+2} kalmodulinin NOS'a bağlanmasını artırır. Süratli şekilde pikomolar düzeyde NO sentezlenir. Bundan dolayı Ca^{+2} 'la

şelazyon yapan maddeler ve kalmodulin inhibitörleri NO sentezini inhibe edebilirler(192).

Endotoksin ve sitokinler (interlökin-1, TNF, interferon gama) tarafından indüklenen ve indüklendiğinde uzun süre ve büyük miktarlarda NO üreten, Ca^{+2} 'den bağımsız bir sistem olarak çalışır. iNOS, makrofajlarda, epitelyum hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde bulunur(192).

L-Arg'den NO oluşumu, N-monometil-L-Arg (L-NMMA), N-nitro-L-Arg metil ester (L-NAME), N-nitro-L-Arg (L-NA), N-amino-L-Arg (L-NAA) ve N-iminoetil-L-ornitin (L-NIO) gibi ajanlar tarafından kompetitif olarak inhibe edilir.(193)

Sentezlenen NO hücre membranları arasına diffüze olmaktadır. Depolanma mekanizması tam olarak henüz bilinmemektedir.(194). Nitrik oksit'in yarılanması kısadır. Solüsyonlarda hızlıca okside olur, nitrit (NO_2) ve nitrate (NO_3) dönüşür. Oluşan NO hemoglobine bağlandığında inaktive olur. Oksijene nazaran hemoglobine bağlanması 3000 kat daha fazladır. Hızlı inaktive olması bekli de NO'din etkilerin lokalize olarak kalmasını sağlamaktadır. Nitrik oksit aynı zamanda serbest radikal süperoksit tarafından inaktive edilebilmektedir. Bundan dolayı süperoksit dismutaz enzimi gibi süperoksiti metabolize eden enzimler NO'din ömrünü uzatabilir. NO'din süperoksit ile reaksiyonu sonucunda da peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşur. Bu da güçlü doku hasarı meydana getirir.(191, 194).

II.7.1 NO'din fizyolojik ve patolojik etkileri

Vasküler endotelde stres, asetilkolin ve bradikinin etkisi sonucu hücre içine Ca geçişini artırır. Artan intraselüler kalsiyumda NOS aktive eder. NOS aktive olması sonrası L-Arg'den nitrik oksit sentezini artıracaktır. Oluşan NO'de soluble guanilat siklazı aktive etmesi sonucu siklik guanozin monofosfata (cGMP) sentez edilir. Artmış olan cGMP relaksasyonda öncü görevleri vardır(195). Bu etkisi sonucu vasküler endoteldeki edinsel (sigara içimi, sedanter yaşam, aterojenik diyet) veya genetik (diabetes mellitus, homosistinemi, ailevi hiperlipidemi) nedenlere bağlı olarak hipertansiyon meydana gelmektedir. Deneysel çalışmalar ve esensiyel hipertansiyonda endotele bağımlı gevşemede dilatasyonun azaldığı tespit edilmiş ve bunun

L-Arg-NO sistemindeki bir bozukluğa bağılı oluştuğuna ait bilgiler mevcuttur. (196) NO sistemik regülasyonu sağlamakla kalmaz aynı zamanda kalp, akciğer, beyin, gibi organlarda da lokalize dolaşımı regüle etmektedir(197).

Venlerden artere nazaran düşük miktarda nitrik oksit salınmaktadır. Kroner bypas sırasında arteria mammaia interna greftlerinin, safen venden yapılan greftlerine daha uzun süre açık kalmaktadır. Buda NO sentez ve salıverme kapasitesinin arter endotelinde daha fazla olduğunu açıklamaktadır(198).

NO, cGMP bağımlı mekanizması prostasiklinle platelet agregasyonunu inhibe eder. Bunun yanında prostasiklinden farklı mekanizma ile platelet adhezyonu inhibe etmektedir. Na nitroprusit, nitrogliserin gibi vazodilatatörler ile prostasiklin kullanımı çok etkili antitrombotik etki meydana getirir(195, 197). Bunların yanında NO endotele lökosit adezyonun sınırlandırılmasında ve myokard kontraktilitesin regülasyonunda önemli rollere sahiptir(199).

İnhale NO tedavisinin selektif pulmoner vazodilatatör etkisi bulunduğundan dolayı pulmoner hipertansiyon olgularında kullanışlıdır. Düşük konsantrasyonlar da inhale NO tedavisi akut respiratuar distres sendromunda koruyucu ajandır(194).

NO beyinde kan akımını, hafızayı ve beyin omurilik sıvısı (BOS) formasyonunu etkiler. Hafıza formasyonunda NO retrograde uzun dönem potansiyelizasyonlu mesajcıdır. NO beyinde L-Arg-sitrülin çevirimi ile NOS enzimi tarafından üretilir. NO üretimi glutamat ve bağımlı uyarıcı yüzey reseptörü aracılığı ile Ca hücre içine alınır ve kalmoduline bağlanır. Burada Ca⁺² düzeyinin artması L-Arg-NO yolağını aktive eder. Oluşan NO presinaptik uca giderek glutamat üretimini artırır. Artmış glutamat uzun süre potansiyelizasyon yapar(189). Nonkolinerjik-nonadrenerjik sinirler kan damarları, beyin damarları, hava yolu damarları, pulmoner dolaşım, gastrointestinal sistemde bulunur. Nonkolinerjik-nonadrenerjik nöronlar NO salınımı ile relaksan tonusu sağlarlar(189).

Gastrointestinal sistemdeki myenterik pleksustan salınan NO intestinal düz kaslarda relaksasyona neden olur. Bu etki pilorda, gastroözefageal

sfinkterde ve oddi sfinkterlerde etkin bir biçimde gözlenmektedir. Ekzojen NO alt özefagus sfinkterde, ince barsak ve internal sfinkterdeki longitüdüal ve sirküler kas tabakalarında bulunan nonkolinerjik-nonadrenerjik sinirler yoluyla relaksasyon oluşur(200). Hipertrofik pilor stenozu ve akalazyada yapılan immunhistokimyasal boyamalarda NOS olmadığı tespit edilmemiştir(201). Bunun yanında deneysel gastrik mukozadaki hemorajik hasarın ve iskemi perfüzyonua bağlı gelişen bağırsak hasarını azatlığı gösterilmiştir(202).

İskemi perfüzyonu sonucu süperoksit radikalleri meydana gelir. Bunun sonucuda NO seviyesi belirgin bir şekilde düşer. Kaskadı mekanizması ile NO azalır, endotelde P-selektin upregülasyonu olur, nötrofillerin endotele adherensi artar, polimorfo nukleer lökosit inflame bağırsağa geçer ve sonuç olarak hipotansiyon kadar giden sıvı kaybı oluşur.

100 yıl önce Ferleisen (194) bazı bakteriyel ürünlerin spesifik olmayan bir yolla kansere karşı direnci artırdığını belirmiştir. Son çalışmalarda spesifik olmayan bu immunitenin NOS etkinliği sonucu ortaya çıktığı gözlenmiştir. Makrofajların aktive olması sonucu uzun süreli fazla miktarda NO üretimi yapmaktadırlar. İnflamatuar hücreler iNOS'u inflamatuar hücreler sitotoksik ve sitostatik olarak kullanarak kullanmaktadır(189). İnflamatuar hücredeki bu sitotoksik ve sitostatik etki sadece saldırgan mikroorganizmaya karşı değil aynı zamanda çevre hücreleride etkilemektedir(194).

II.8 Lipid Peroksidasyonu

Serbest oksijen radikalleri bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron içeren moleküllerdir. Eşleşmemiş elektronları nedeniyle kararsız yapıda olan moleküller oksijenin indirgenmesi sonucunda, süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır. Serbest oksijen radikalleri serbest fizyolojik ve patolojik durumlarda da üretilir. Potansiyel olarak toksik etkiye sahiptirler. Lipid peroksitaz formasyonu ile ilişkilidirler. Lipid peroksitasyon ürünler, biyolojik membranların özelliklerini değiştirir ve bunun yanında membran bağımlı enzimlerde zarar verir(203, 204, 205).

Lipid peroksidasyonu reaksiyonu, hücre membranında bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitlere, alkollere, aldehitlere, hidroksi yağ asitlerine, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılmasına yol açar. Peroksidasyon sonucu zarın lipid yapısı, hücre yapısı ve fonksiyonları bozulur. Lipid peroksidasyonunda en önemli role sahip oksijen radikali OH^- dir. OH^- canlı hücrelerinde bulunan DNA, protein, karbonhidratlar dahil bütün biyomoleküllerle süratle reaksiyona girer. Biyomembranlar, membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitleri nedeniyle lipit peroksidasyonunda en hasar alan yerlerdir. Poliansatüre yağ asitlerinde bir ya da daha fazla sayıda çift karbon bağı taşıdıklarından dolayı serbest oksijen radikallerinin yol açtığı oksidatif hasara daha duyarlıdır. Hidroksil radikali poliansatüre yağ asitlerini, monoansatüre ya da satüre yağ asitlerine göre daha hızlı hasara uğratar.

Serbest radikallerin etkisiyle poliansatüre yağ asitleri zincirinden hidrojen atomu uzaklaşır ve lipit radikalleri oluşur. Lipit radikalleri dayanıksız bir yapıya sahiptir ve spontan değişikliklere uğrayabilmektedir. Özellikle molekül çift bağ aktarımı sonucu konjuge dienler meydana gelir. Konjuge dienler oksijen ile reaksiyona girdiklerinde lipit peroksit radikalleri oluşur. Lipit peroksit radikalleride hidrojen atomu alarak lipit hidroperoksitlerine dönüşmektedir. Bu otokatalitik reaksiyonlar sonucunda aldehid, etan ve pentanlar oluşmuştur. Aldehitler bilinen en toksik ürünlerdir. Lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünler tiobarbitürik asit ile reaksiyona girmesi sonucu MDA oluşur. MDA lipit peroksidasyonunun son ürünüdür. Mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir. Bu etkilerini proteinlerin aminoasit gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak göstermektedir. MDA doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipit peroksidasyonun bir göstergesi olarak kullanılır(204, 205).

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda ağırlıkları 30- 40 gr arasında değişen 28 günlük 70 adet fare kullanılmıştır. Dene sırasında Helsinki Şözleşmesi'ne uygun olarak davranılmıştır. Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır. Denekler uygun ısı ve ışık koşulları altında ve herhangi bir beslenme ve su kısıtlaması yapılmadan özel kafeslerde tutulmuştur. Denekler rastgele 10'arlı 7 gruba ayrılmıştır.

III.1 Deneysel süreç

Grup I'e oral yoldan sadece 2 cc serum fizyolojik verildi ve kontrol grubu oluşturuldu. Grup II'ye oral yoldan iohexol (Omnipaque®) verildi. Grup III'e oral yoldan 3 gr/kg'dan L-Arginin verildikten sonra 2 saat sonra oral yoldan iohexol verildi. Grup IV'e oral yoldan 2 cc diatrizoate Na+meglumine diatrizoate (Renografin-76®)verildi. Grup V'e oral yoldan 3 gr/kg'dan L-arginin verildikten 2 saat sonra oral olarak 2cc diatrizoate Na ve meglumine diatrizoate verildi. Grup VI'ya distile su ile % 50 oranında dilüe edilen 2cc diatrizoate Na+meglumine diatrizoate verildi. Grup VII'ye oral yoldan 3 gr/kg'dan L-arginin verildikten sonra oral yoldan distile su ile %50 oranında dilue edilen 2cc diatrizoate Na+meglumine diatrizoate verildi. Deneklere 2cc diatrizoate Na+meglumine diatrizoate verildikten sonra özellikle grup IV'te daha fazla olmak üzere deneklerden sulu vasıfta gaita çıkışının olduğu gözlemlendi. Kontrast madde ve serum fizyolojik oral yoldan verilmesinden 2 saat sonra tüm deneklere 50 mg/kg ketalar® (Pfizer Ltd İstanbul) ve 5 mg/kg ketasol® (İnterhas Ankara) intramusküler olarak verilerek anestezi sağlanmıştır. Daha sonra sırt üstü yatar pozisyonda batın bölgesi tıraş edilmesi ve povidon iodin ile yapılan cilt temizliği sonrası vertikal insizyon ile girişimde bulunuldu. Deneklerin tümü laparotomi ile terminal ileum eksplere edildikten sonra terminal ileumu içine alacak şekilde 5 cm'lik ileal ans eksize edildi.

Tablo 4; Çalışma grupları

Grup I	Oral 2 cc serum fizyolojik
Grup II	Oral 2 cc iohexol
Grup III	Oral 3 gr/kg L-arginin verildikten 2 saat sonra oral 2 cc iohexol
Grup IV	Oral 2 cc diatrizoate Na+meglumine diatrizoate
Grup V	Oral 3 gr/kg L-arginin verildikten 2 saat sonra oral 2 cc diatrizoate Na+meglumine diatrizoate
Grup VI	Oral % 50 oranında distile su ile dilüe edilen 2 cc diatrizoate Na+meglumine diatrizoate
Grup VII	Oral 3 gr/kg L-arginin verildikten 2 saat sonra oral % 50 oranında distile su ile dilüe edilen 2 cc diatrizoate Na+meglumine diatrizoate



Resim-1; Deneysel çalışmada kontrast madde verilışı



Resim-2; İleoçekal valv içeren terminal ileumun eksplorasyonu



Resim-3; İleoçekal valv içeren terminal ileumun rezeksiyonu

III.2 Biyokimyasal Analizler:

Farelerden alınan intestinal doku örnekleri soğuk zincir ile transfer edildikten sonra 80⁰C'de analizler yapılincaya kadar saklandı. Intestinal doku homojenize edildikten sonra elde edilen homojenat 5000×g devirde +4°C'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Homojenattan NO ve MDA analizi yapılmıştır.

3.2.1 Nitrik Oksit analizi:

Doku nitrit ve nitrat düzeyleri Griess metoduyla (206) analiz edilmiştir. NO analizi için glisin tampon içinde (pH 9.7) bakır kaplı kadmiyum granülleri ve daha sonrasında sulfanilamid ile diazo reaksiyonu ve naftilen dietilen daimin ile birleşimi prensibine dayanılarak yapılmıştır. Reaksiyonun absorbanı 545 nm de spektrofotometrede (Shimadzu Co., Japonya) ile ölçülmüştür. Kalibrasyon eğrisi için 2- 10 μ mol/l sodyum nitrat değişik konsantrasyonlarda kullanılarak hazırlanmıştır. Elde edilen veriler NO metabolitleri olan NO₂ve NO₃ toplam konsantrasyonunu göstermektedir. Doku örneklerinin Lowry (207) metodu ile protein konsantrasyonları ölçülmüştür. NO sonuçlar nmol/ mg protein olarak verilmiştir.

III.2.2 Malondialdehid analizi:

İntestinal doku supernatantında MDA konsantrasyonu analiz edilmiştir. MDA ayrıca thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) olarak da bilinmektedir ve tiyobarbitürik asidin (TBA, Merck, Germany) MDA ile reaksiyonu ile lipid peroksidasyon ürünlerinin Ohkawa ve arkadaşlarının metodu analizine dayanılarak ölçüm yapılmaktadır. Oluşan TBARS miktarı 530 nm absorbanda UV spektrofotometre ile kullanılarak (Shimadzu Corporation UV-1601, Tokyo, Japan) ölçülmüştür(208). İntestinal doku örneklerinin protein içerikleri Lowry metodu ile analiz edilmiştir. Sonuçlar intestinal dokuda nmol/ mg protein olarak verilmiştir.

III.3 Histopatolojik Değerlendirme

Sakrifiye edilen farelere eksplorasyon uygulanarak barsak rezeksiyonu yapıldı. Rezeksiyon materyalleri antimezenterik kenar boyunca açılıp barsak içeriği temizlendikten sonra %10'luk tamponlu formalin içinde 24 saat boyunca fikse edildi. Barsak segmentlerinde makroskopik olarak patolojik bir bulgu gözlenmedi. Tüm hayvanlarda barsak duvarından rastlantısal olarak üç farklı seviyeden örnekler alındı ve rutin doku takip prosedürü uygulanarak dokular parafine gömüldü. Hazırlanan bu bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen&Eozin ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal değerlendirme için 4 mikron kalınlığında hazırlanan kesitler poly-L-Lizinle kaplı lamlar üzerine alındı. Lamlar 55°C'de etüvde 16 saat kurutuldu. Ksilol ile deparafinizasyon ve alkol ile rehidratasyon işleminde sonra çeşme suyu ve distile su ile yıkanıp endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak amacıyla 10 dakika %3'lük hidrojen peroksidaz solüsyonunda bekletildi. Çeşme suyu ve distile suda yıkanan kesitler sitrat buffer solüsyonu (pH=6.0) içinde antijen açığa çıkarmak için 3 dakika basınçlı kaptaki kaynatıldı. Bu işlemde sonra kesitler oda ısısında soğutuldu. Çeşme suyu ve distile suda yıkandıktan sonra 4 farklı kap içindeki Tris tampon solüsyonunda (TBS) (pH=7.6) 3'er dakika bekletildi. Ardından non-spesifik zemin boyasını önlemek için oda ısısında 10 dakika protein blokajı yapıldı ve primer antikor uygulamasına geçildi.

Kesitlere endotel hücrelerine yönelik predilüe fare antikorunu iNOS (Neomarkers, RB-9242-R7, Lot:9242R803B) 45 dakika, predilüe fare antikorunu eNOS (Neomarkers, RB-9279-R7, Lot:9279R805A) 45 dakika inkübasyon uygulandı.

Kesitler, TBS (pH=7.6) ile 4 kez yıkandıktan sonra sekonder antikor işlemi için sırasıyla biotinylated goat antimouse (Lab Vision) ve streptavidin-peroksidaz (Lab Vision) solüsyonlarında 20 dakika inkübe edildi. İnkübasyonlar arasında yine TBS (pH=7.6) ile 4 kez yıkandı.

Daha sonra kesitler kromojen olarak diaminobenzidin (DAB, Lab Vision) solüsyonunda 15 dakika bekletilip distile suda 3 dakika yıkandı. Asitsiz ve alkolsüz Mayer hematoksileni ile zıt boyama yapıldıktan sonra çeşme suyu ve distile suda 3'er dakika yıkandı. Alkollerden geçirilen lamlar kurutulduktan sonra şeffaflandırma işlemi için ksilolden geçirildi ve Entellan® (Merck and Co., Berlin) ile kapatıldı. Uygulama sırasındaki tüm inkübasyonlar oda sıcaklığında, nemli ve kapalı bir ortamda yapıldı.

III.4 İstatiksel Değerlendirme

Biyokimyasal inceleme sonuçlarının istatistiksel açıdan değerlendirilmesi için Mann Whitney-U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değerinin altı anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

IV.1 Biyokimyasal inceleme bulguları:

Tüm gruplarda doku örneklerinde NO ve MDA değerlendirildi.

Tablo 5: NO ve MDA'nın gruplardaki ortalama ve standart sapma değerleri

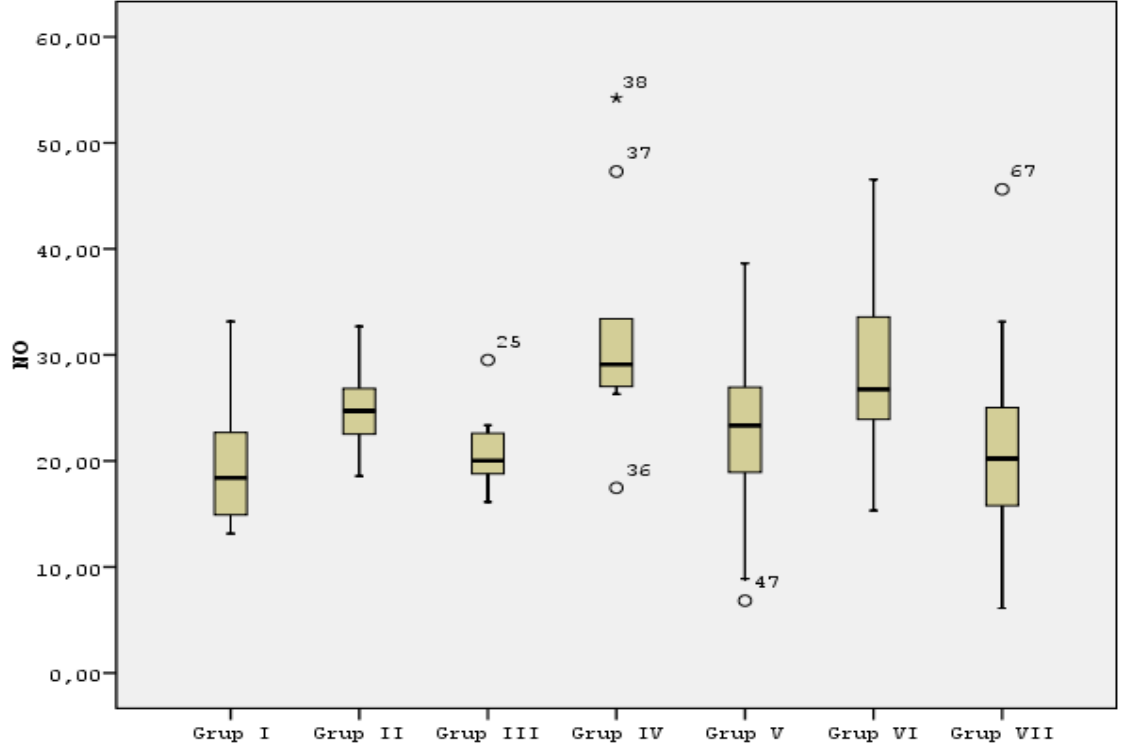
	NO	MDA
Grup I	19,830±5,989	1,774±0,660
Grup II	25,019±4,353	2,520±0,266
Grup III	20,979±3,759	2,100±0,381
Grup IV	32,256±10,695	3,091±0,461
Grup V	22,205±9,328	2,521±0,442
Grup VI	27,989±9,561	2,656±0,402
Grup VII	21,348±11,773	2,261±0,642

Grup I ile grup II, grup IV ve grup VI arasında NO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (sırasıyla $p = 0,034$, $p = 0.004$, $p = 0.013$) Grup II ile grup III NO değerleri istatistiksel değerlendirildiğinde anlamlı bulundu. ($p = 0.034$) Grup II ile grup IV NO değerleri istatistiksel değerlendirildiğinde anlamlı bulundu. ($p = 0.041$) Grup II ile grup VI NO değerleri istatistiksel değerlendirildiğinde anlamlı bulunmadı. ($p = 0.364$) Grup IV ile grup V NO değerleri değerlendirildiğinde anlamlı bulundu. ($p = 0.028$) Grup IV ile grup VI NO değerleri değerlendirildiğinde anlamlı bulundu. ($p = 0.064$) Grup VI ile grup VII NO değerleri anlamlı bulunmadı. ($p = 0,070$)

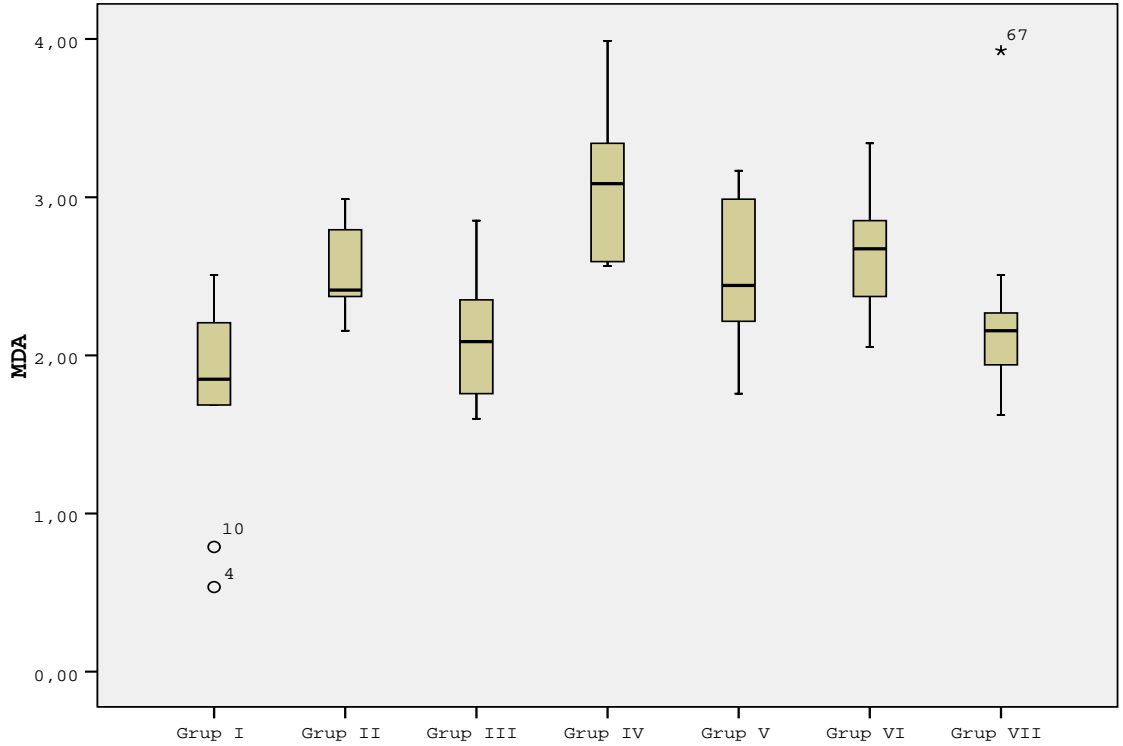
Grup I ile grup II, grup IV ve grup VI arasında MDA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (sırasıyla $p = 0,008$, $p = 0.000$, $p = 0.002$) Grup II ile grup III MDA değerleri istatistiksel değerlendirildiğinde anlamlı bulundu. ($p = 0.006$) Grup II ile grup IV MDA değerleri istatistiksel değerlendirildiğinde anlamlı bulundu. ($p = 0.002$) Grup II ile grup VI MDA değerleri istatistiksel değerlendirildiğinde anlamlı bulunmadı. ($p = 0.496$) Grup IV ile grup V MDA değerleri değerlendirildiğinde anlamlı bulundu. ($p = 0.015$) Grup IV ile grup VI MDA değerleri değerlendirildiğinde

anlamli bulundu. ($p= 0.049$) Grup VI ile grup VII MDA değerleri anlamli bulundu. ($p= 0,028$)

Tablo 6: NO değerlerin standart sapmaları



Tablo 7: MDA değerlerinin standart sapmaları



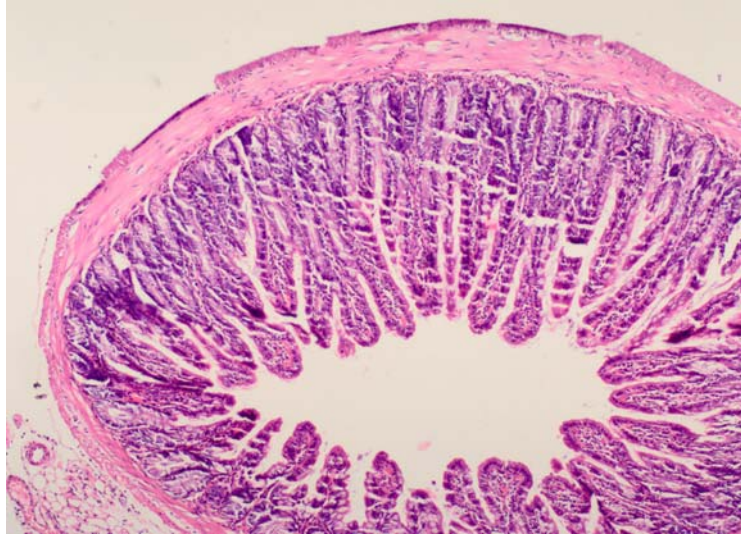
IV.2. Histopatolojik inceleme bulguları

İncelenen tüm gruplar histopatolojik değerlendirme açısından belirgin bir farklılık göstermemektedir. Barsak villusları yükseklik, kalınlık ve sayı olarak olağan görünümdeydi. Ancak hemen hemen olguların tümünde lamina propria ödem ve nonspesifik hafif polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu izlendi.

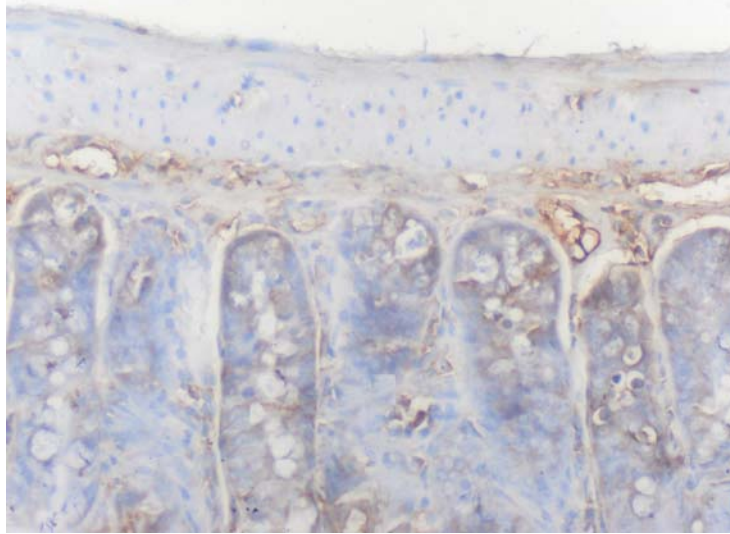
İmmunohistokimyasal incelemede, iNOS ve eNOS yüzey ve kript epitel hücrelerinin lümenal yüzeyinde nonspesifik boyanma oluşturmakla birlikte kapiller endotel hücrelerinde ve lamina propriadaki makrofajlarda spesifik ve seçici bir boyanma oluşturdu. Bu örneklerde lamina propria ve muskularis mukoza düzeyindeki damar endotel hücrelerinde boyanma göstermesine karşın gruplar arasında farklılık izlenmedi.



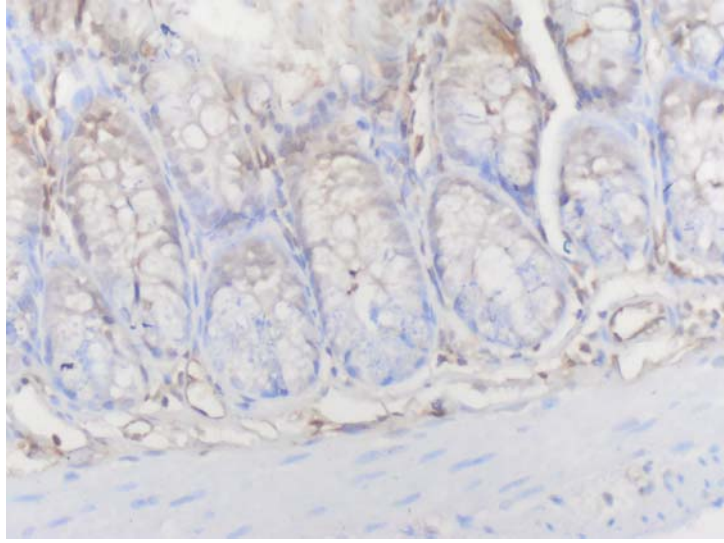
Resim-4: Grup II hematoxilen eozin ile boyanma x10



Resim-5: Grup IV hematoxilen eozin ile boyanma x10



Resim-6: Grup IV immunohistokiyasal eNOSx40



Resim- 7: Grup IV mmunohistokimyasal iNOSx40

V. TARTIŞMA

Preterm yenidoğan hemde term yenidoğanların gastrointestinal sistem bozuklukların görüntüleme yöntemleri tanı ve bu bozuklukların yönetiminde önemli rol oynamaktadırlar. Görüntüleme tanıyı saptamaya ve ilişkili anomaliyi tespit etmeye yardımcı olmaktadır. Seçilecek görüntüleme yöntemi klinik senoryoya bağlı olmasının yanında küçük bebeklerin gereksiz radyasyona maruz kalmayı minimize etmeyi teşvik etmelidir(209).

Klinik görünümüler yenidoğanlarda spesifik değildir. Sıklıkla klinik görünüm abdominal distansiyon ve kusmayı içerir ki, bunlar örneğin mekanik obstruksiyon sepsis ve NEK bağlı olabilir. Bu klinik tabloların aynı görünümüleri oldukları halde alta yatan patoloji farklıdır. Başlangıçtaki radyolojik araştırma genellikle düz batın grafisi olmalıdır. Bazı durumlardaUSG başlangıçtaki radyolojik araştırma olabilmektedir(209).

Yenidoğan gastroisntestinal sistem obstruksiyonlarını değerlendirmede, yenidoğan gastrointestinal gaz dağılımı büyük çocuklardan farklı olduğundan dolayı obstruksiyonun seviyesini belirlemek direk grafi ile tespit edilebilmektedir. Bunun yanında obstrusiyon süphesi bulunanan yenidoğanın araştırması toraks grafisi, batın grafisi ve kontrast çalışmaları içermelidir(209).

Trekeaözofageal atrezi ve fistülün kliniği postnatal siyanoz, solunum sıkıntısı, artmış oral sekresyon ve salya şeklindedir. Tanı için antenatal USG'de maternal polihidroamnioz, mide kabarcığının yokluğu ve proksimal özefageal poş distandü sıvı dolduruşun mevcudiyeti şüphelendirir. Postnatal toraks grafisinde nazogastrik tüp anormal şekilde yukarıda gözlenir, distal fistul yok ise batın grafisinde gazsız karın görünümü mevcuttur. Fistülün tespiti, yeri suda çözünen kontrast kullanılan floroskopik üst gastrointestinal kontrast çalışma vasıtası ile saptanabilmektedir. Trekea özefageal fistül ve atrezilerin anastamotik striktür, anastamotik kaçak, rekürens fistülü içeren postoperatif komplikasyonlar mevcuttur. Postoperatif

komplasyonların yanında gastroösofageal reflü trekeaösofageal fistülde çok sıklıkla meydana gelmektedir(209). Postoperatif komplasyonların ve gastroözefageal reflü hastalığının tanısında ilk zamanlar baryum sülfat kullanılmış ise de baryumun mediastine kaçacağı sonrası fibrotik reaksiyon geliştirmesi ve uzun süre orada kalmasından dolayı baryumun yerine suda çözünen kontrast madde kullanımı önerilmiştir.

Yenidoğan döneminde gastrik çıkış obstruksiyonuna sıklıkla hipertrofik pilor stenozu neden olmaktadır. USG sıklıkla tanısının konulabilmesine rağmen, hipertrofik pilor stenozunun kliniğini taklit eden ve ya USG ile tanı konulmadığı durumlarda kontrast madde ile üst gastrointestinal kontrast çalışmalar gerek duyulmaktadır. Baryumun aspirasyon sonrası akciğerlerde meydana getirdiği komplasyonlar nedeniyle suda çözünen kontrast maddeler önerilmektedir(209).

Çoğu merkezde üst gastrointestinal kontrast çalışmalar malrotasyonu ve midgut volvulusu doğrulamak için günümüzde de önerilmektedir. Bu çalışmalar için baryum sülfat uygun olsada suda çözünen non-ionik kontrast madde önerilmektedir(209). Omfalosel ve gastroşisiz antenatal USG ile tespit edilebilmektedir. Postnatal olarak ilişkili anomalilerin ve postoperatif komplasyonların tespitinde başlıca USG ve gastrointestinal kontrast çalışmalara güvenilmektedir(210).

İnce bağırsak atrezilerinde doğumda kolon kullanılmamış, dar ve şişirebilir şekilde olmayan mikrokolon görünümündedir. Mikrokolon görünümü aynı zamanda mekonyum ileusu kolonik atrezi ve total kolonik agangliozisli hastaların % 30'unda görülebilmektedir. Floroskopik kontrast enema mikrokolonu gösterir ve eğer ince bağırsak içine reflü gösterilirse atrezinin seviyesini gösterebilir. Mekonyum ileusunda suda eriyen kontrast enema ile floroskopi eşliğinde obstruksiyonun seviyesini ve kullanılmamış mikrokolonu göstermek için yapılır. Terminal ileumdaki multiple dolma defekleri mekonyum tıkaçların katılaşmasına bağlıdır. Mekonyum ileusunda kontrast enema iki amaca hizmet eder; hem tanısall ve hem detedavi edicidir. Geleneksel kontrast maddelerin hiperosmolaritesi tıkaçın gevşemesine hizmet eder ve böylece geçişe yardım eder. Hiperosmolar

lavman ile başarı % 60 olarak bildirilmiştir. Perforasyon oranı %3-10 kadardır(209). 1960'a kadar mekonyum ileusun hayatta kalımı sadece cerrahi ile başarılmış ise de yüksek mortalite oranına ile birlikteydi. 1969'da, Helen Noblett (164) enema içine hipersmolar kontrast (metilglukanamin diatrizote) madde vererek nonoperatif cerrahi ilk kez uygulamıştır. Bu mekonyum ileusunda nonoperatif tedavinin başlangıcı olmuştur. Bu tedavi yöntemi çeşitli serilerde vakaların %40' ından %90' a kadarında mekonyumun boşalmasını ve sıvılaştırmasını sağlamıştır. Bunun yanında mortalite oranını düşürmüştür. Rescoria ve Grosfeld (36) komplike olmayan vakalarda 1 yıl hayat kalım oranını %92, komplike olgularda 1 yıl hayatta kalım oranını %89 olarak rapor etmişlerdir.

Mekonyum tıkaç sendromunda non-ionik kontrast madde ile yapılan kontrast enema hem tanısal hem de tedavi edicidir. Kısa sol kolon sendromunun klinik görünümü ve sonuçları mekonyum ileuslu hastalara çok benzerler. Kısa kolon sendromunda kontrast enema splenik fleksuradaki geçiş zonunu gösterebilir(209).

Hiperosmolar kontrast maddelerin gastrointestinal sistem mukozasında yaptığı değişiklikler ile, iskemi reperfüzyon ve NEK sonucu gastrointestinal sistem mukozasında meydana gelen değişiklikler birbirine çok benzemektedir. Hiperosmolar kontrast maddeler bağırsak lumen içine verildiğinde masif osmotik sıvılar olduğundan bağırsakta lümeninde kontrol edilemeyen distansiyon ve üçüncü aralığa sıvı kaybına neden olur. Olgularda hipovolemik şok, kolonik mukozal ve submukozal inflamasyon intestinal perforasyon ve iskemik enterokolit gibi komplikasyonlar için adaydır. Norris H. ve ark. (211) kapalı ileal segmente verilen hiperosmolar kontrast madde grup ile serum fizyolojik verilen gruplar karşılaştırıldığında, hiperosmolar kontrast madde verildikten sonra villus boyutlarında ve genişliğinde, epitelyum hücre boyutlarında, barsak duvar doku sıvı içeriğinde ileum segmentinden venöz çıkış volümünde hızlı bir azalma meydana geldiğini göstermiştir. Haglund U. ve ark. (211) barsak iskemisi sonrası permabilite artışının olduğunu, iskeminin devam etmesi durumunda da bağırsak villus dökülmelerinin meydana geleceğini belirtmiştir. Karabulut ve ark. (212)

iskemi-reperfüzyon birlikte inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hasar görmüş vazoregülasyon, intestinal ödem ve mikrovasküler permabilite artışını göstermişlerdir. İskemi-reperfüzyonda intestinal mukozada meydana gelen değişiklikler hakkında benzer çok sayıda yayın bulunmaktadır. NEK'te aynı şekilde intestinal mukozada benzer patolojik değişiklikler meydana gelmektedir. NEK prematür infantlarda sıklığı daha fazla olan bir hastalıktır(213). NEK gelişimi ile ilişkili major risk faktörleri prematürite, hiperosmolar enteral beslenme, intestinal hipoksi-iskemi ve bakteriyel kolonizasyon olduğunu Caplan MS. Ve ark.(164) ve MacKendrick W. ve ark.(164) belirtmiştir. NEK'in patolojik olarak proksimal kolon ve distal ileumun nekrozu, hemoraji, mukozal ülserasyon, submukozal ödem ile karakterize olduğunu Israel EJ ve ark.(214) belirtmiştir. Piena-Spoel M. ve ark. (215) NEK olgularında intestinal permabilite artışının göstermiştir. NEK gelişiminde hiperosmolar beslenme önemli bir risk faktörüdür. Berrin A. ve ark (216) yoğun bakımda enteral beslenen olguların hiperosmolar enteral beslenmeye bağlı olarak osmotik diyare meydana geldiğini belirtmektedir. Osmotik diyare sonrasında intestinal mukozada permabilite artışı, villus boyutlarında değişiklikler gibi intestinal mukozada iskemi reperfüzyonda meydana gelen mukozal değişiklikler meydana gelmektedir.

Kısa yarı ömürü olan NO fizyolojik ve patofizyolojik işlemlerin çoğunda önemli rol oynar. İlk olarak endotelial derived relaxing factor olarak adlandırılan NO, kısa süreli potent bir vazodilatatördür. İntestinal epitelde NO'nin mukosal geçirgenlik ile birlikte elektrolit transport ve su değişikliğine neden olduğuna inanılır. Naito ve ark. (217) ratlarda oluşturulan iskemi reperfüzyon modeli sonrası NO aşırı derecede oluşması, iNOS'un artışının ve lipid peroksidasyonunun artışında gözlemlemiştir. Chokshi ve ark. (218) NEK'te NO'din intestinal epitelyal hasarda önemli rol oynadığını göstermiştir. Ford ve ark. (219) çalışmasında iNOS'dan üretilen NO önemli rol sahibi olduğunu göstermiştir. NEK için laparotomi geçiren infantlarda iNOS'un upregülasyonu bulunmuştur.

Yine NEK patogenezinde intestinal inflamasyon sırasında NO miktarı artmaktadır. NO'nin ONOO⁻ üretimi, endotel disfonksiyonu, lökosit-endotel

hücre etkileşimi zararlı etkileridir. Bunun yanında oksijen radikallerinin azaltılması, lökosit adezyonunun inhibisyonu, damar geçirgenliğinin artırılması, anti-trombositler etki, vazodilatasyon yararlı etkileridir. Bazı araştırmacılar, iskemik dokunun reperfüzyonu esnasında plazma nitrit-nitrat düzeylerinin arttığını göstermişler ve postiskemik dönemde NO metabolizmasının hızlandığını iddia etmişlerdir. Ancak bazıları da bu maddelerin düzeylerinde azalma bulmuşlardır. Nitrit ve nitratlar, NO ile O₂ etkileşimi ve ONOO⁻) oluşumu sırasında da üretilirler. Bazı IR modellerinde, NO düzeylerindeki azalmanın NOS aktivitesinin düzeyindeki değişimleri yansıtabileceği söylenmiştir. Toplam eNOS aktivitesinin reperfüzyonu takiben azaldığı gösterilmiştir. Bu azalma reperfüzyonun 2. saatte gösterilmiştir. Bu, L-NAME'in erken reperfüzyon döneminde verildiği zaman neden iskemi reperfüzyon hasarını kötüleştirdiğini, ancak eNOS inhibe edildiği veya deprese edildiği 4. saatte neden etkisinin olmadığını açıklar¹. Bu bulgu aynı zamanda L-arjinin verilmesinin reperfüzyonun erken döneminde neden işe yaradığını ancak geç dönemde etkisinin olmadığını da açıklayabilir. (220)

iNOS'un dokularda saptanabilecek düzeye gelmesi için sitokinler veya endotoksin gibi bakteriyel ürünlerle en az 4 saat stimülasyon gereklidir. iNOS bir kez aktive oldu mu, sabit bir hızla 36 saate kadar L-arjinin'den NO salıverebilir. Bazı çalışmalar, birçok IR mediatörünün iNOS aktivitesini indüklediği halde, iNOS düzeyinin reperfüzyondan birkaç saat sonra azaldığını göstermiştir (221) Bazı çalışmalarda ise iNOS aktivitesi görülmeden önce eNOS aktivitesinin arttığını ve reperfüzyonun 1. saatinde iNOS aktivitesinin gösterildiğini iddia etmişlerdir. (222) Artmış damar geçirgenliği NO ile superoksit reaksiyonu sonucu oluşan ONOO⁻ inflamasyon sırasında NO' in zararlı etkilerinden çoğunlukla sorumludur(223, 224). Bunun yanında çeşitli intestinal inflamatuvar bozukluklarda sürekli NO üretimi olduğu bulunmuştur. (225).

Çalışmamızda hiperosmolar kontrast madde verilmesine bağlı olarak barsak mukozasında histopatolojik incelemede gruplar arasında belirgin bir fark bulunamamıştır. İmmunohistokimyasal incelemelerde iNOS ve eNOS'ta

gruplar arasında belirgin fark olmaması, deneysel iskemi reperfüzyon ve NEK modellerinde gösterildiği üzere erken evrede(2-4 saat) i NOS ve e NOS aktivitesinde artma olmaması ile açıklanabilir. Bu nedenle iNOS ve eNOS aktivitesini göstermek için geç dönem çalışmalarına gerek vardır.

Çalışmamızda hiperosmolar kontrast madde verilmesi sonucu barsak dokusunda NO değerlerinin yükselmesi iskemi reperfüzyonda ve NEK'te görülen mekanizmaya benzer şekilde bir barsak hasarı oluştuğunu göstermektedir. Bununla beraber hiperosmolar kontrast madde distile su ile dilüe edildikten sonra osmolarite non-iyonik kontrast maddeye yaklaştırıldığında barsak dokusunda ölçülen NO ve MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

İntestinal iskemi reperfüzyon sonucu serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Oluşan serbest oksijen radikalleri hücre zarında lipid peroksidasyonu meydana getirir. MDA doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipid peroksidasyonun bir göstergesi olarak kullanılır. (204, 205) Veli ve ark(226) oluşturduğu iskemi reperfüzyon modelinde iskemi reperfüzyon sonrası MDA seviyeleri belirgin derece artışı gözlenmiştir. Meyer ve ark (227) oluşturduğu deneysel NEK modelinde lipid peroksidasyon göstergesi olarak MDA seviyelerinin arttığını göstermiştir.

Çalışmamızda hiperosmolar kontrast madde verilmesi sonrası MDA seviyelerinin yükselmesi lipid peroksidasyonun arttığını göstermektedir. MDA seviyelerinin belirgin olarak artışı osmolarite artışı ile birlikte dir. MDA seviyelerindeki bu artışın hiperosmolar kontrast maddeye bağlı olarak intestinal dokuda oluşan hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir

Arginin nitrojen içeriği en fazla olan amino asitlerdendir ve NO öncüsü olması nedeniyle de önem taşır. Şartlı esansiyeldir ve endojen olarak sitrullinden sentezlenir. Büyüme, hastalık ya da metabolik stress durumlarında endojen sentez yetersiz kalır. Son yıllarda kritik hastaların beslenmesinde L Arg nin verilmesi tartışılmaktadır. Cerrahi hastalarda ise yara iyileşmesini hızlandırıcı, nekrotizan enterokolit oluşmasını önleyici etkisi vardır. Stres altında baskılanan T hücre yanıtının normalleşmesine etkisi vardır. Yenidoğan döneminde bebeklere verilmesinin nekrotizan

enterokolit gelişmesinin önlediği bildirilmiştir. (228, 229, 230). Bazı çalışmalarda NEK gelişen prematür infantlardan hastalığı bulunmayan bebeklerden plazma arginin seviyelerinin düşük olduğu gözlenmiştir. (183, 231) Di Lorenzo ve ark. (232) deneysel bir çalışmada devamlı L arginin infüzyonunun intestinal hasarı azalttığını göstermişlerdir. Benzer olarak Akisu ve ark. (233) L arginin ve carnitin (antioksidan özellikleri bulunan amino asitler) oral verilmesiyle hipoksiye maruz bırakılmış farelerde intestinal dokudaki hasarın, önemli derecede azaldığını göstermiştir. Amin ve ark (184) L arginin suplementasyonunu NEK'in önlemesi için gelecek vaat eden bir koruyucu madde olarak görmektedir.

Çalışmamızda kontrast madde verilmesinden 2 saat önce koruyucu olarak verilen L-Arg nin hiperosmolar kontrast maddeye bağlı olarak oluşan gastrointestinal hasarın bir göstergesi olan NO seviyelerini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu bize hiperosmolar kontrast maddelerin oluşturduğu barsak hasarına karşı L arg nin koruyucu bir rolü olduğunu göstermektedir. Hiperosmolar kontrast maddelerin barsak dokusuna etkisi ile, iskemi reperfüzyon ve NEK'teki gastrointestinal hasarın patofizyolojisi birbirine çok benzemektedir. Hiperosmolar kontrast madde ile radyolojik inceleme yapılmak zorunda kalan yenidoğanlarda barsağa kontrast madde verilmeden önce koruyucu olarak L-Arg verilmesi yenidoğanlarda NEK oluşması riskini de engellenmiş olacaktır. Ayrıca L Arg nin yenidoğan formula mamalarında essansiyel bir amino asit olarak bulunması nedeniyle yenidoğanda barsakta kontrast madde ile araştırma yapılmadan önce yenidoğanların L Arg içeren formula ile beslenilmesinin oluşabilecek barsak hasarı için koruyucu rolü olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda hiperosmolar kontrast maddelerin gastrointestinal mukoza hücreleri üzerine olumsuz etkisi immunohistokimyasal olarak gösterilememiş olmasına rağmen, hiperosmolar kontrast maddelerin barsak dokusunda oluşturduğu hasar intestinal dokuda NO ve MDA seviyelerini arttırmıştır. Kontrast madde verilmeden 2 saat önce oral yoldan verilen L-Arg nin koruyucu etkisi dokuda NO ve MDA seviyelerindeki düşüş ile kanıtlanmıştır.

VI. SONUÇLAR

1- Hiperosmolar kontrast maddelerin oral yoldan gastrointestinal sisteme verilmesi barsak dokusunda NO ve MDA seviyeleri belirgin bir şekilde artırmaktadır.

2- İyonik ve noniyonik kontrast maddelerin gastrointestinal mukozada meydana getirdiği hasar kontrast maddenin iyonik veya noniyonik olmasına değil osmolariteye bağlıdır.

3- L-arginin oral yoldan 2 saat önce verildiğinde, hiperosmolar kontrast maddelerin gastrointestinal mukozada meydana getirdiği hasara bağlı olarak yükselen NO ve MDA seviyelerinde belirgin azalma saptanması, hiperosmolar kontrast maddeye bağlı olarak oluşan hasara karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir.

4- Hiperosmolar kontrast maddeye bağlı olarak meydana gelen barsak hasarının patofizyolojisi, iskemi reperfüzyon ve NEK patofizyolojisine benzediğinden koruyucu olarak L-arginin verilmesinin hiperosmolar kontrast madde ile araştırma yapılan yenidoğanlarda NEK oluşumunu da engelleyebileceği düşünülmektedir

5- Çalışmamızda hiperosmolar kontrast maddelerin barsak dokusundaki erken dönem değişiklikleri incelenmiştir. Gruplar arasında hiperosmolar kontrast maddelere bağlı oluşan gastrointestinal mukoza hasarının immunohistopatolojik olarak gösterilememiş olması çalışmanın kontrast madde verilmesinden 2 saat sonra sonlandırılmasına bağlanmıştır. Bu nedenle hiperosmolar kontrast maddelerin gastrointestinal mukoza hasarı üzerine etkisini gösteren geç dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. Çalışmamızda yenidoğan formula mamalarında bulunan L arg koruyucu ajan olarak kullanılmış ve etkinliği gösterilmiştir. Yenidoğanların kontrast çalışma yapılmadan önce L Arg içeren formula ile beslenmesinin barsak hasarı oluşmasında engelleyeci rolü olacağı düşünülmektedir. Hiperosmolar

kontrast maddelerin oluşturduğu barsak hasarına karşı L Arginin tek başına rutin kullanımını önermek için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Günümüzde yeni doğan dönemi gastrointestinal hastalıkların tanı ve tedavide noninvaziv radyolojik gelişmeler olmasına karşın hala invaziv işlemlere sıklıkla başvurulmaktadır. Yeni doğan döneminde tanı ve tedavi sırasında sıklıkla kullanılan hiperosmolar kontrast maddelerin mukoza hasarı bilinmektedir. Yeni doğan döneminde esansiyel bir amino asit olan L-arginin iskemi reperfzyon, NEK sırasında koruyucu etkinliğin bilinmesi bizi hiperosmolar kontrast maddelerin gastrointestinal mukoza hasarında koruyucu olabileceğine yöneltmiştir. Çalışmamızda, deneysel modelde yenidoğanlarda hiperosmolar kontrast maddelerin gastrointestinal bağırsak hasarı ve L-arginin koruyucu etkisini değerlendirmesi amaçlanmıştır.

Deney 28 günlük 70 fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Fareler cinsiyet ayırımı olmaksızın randomize olarak her birinde 10 fare olacak şekilde 7 eşit gruba ayrılmıştır. Grup I'e oral yoldan sadece 2 cc serum fizyolojik verilerek kontrol grubu oluşturulmuştur. Grup II'ye oral yoldan iohexol ve Grup III'e oral yoldan 3 gr/kg'dan L-Arginin verildikten sonra 2 saat sonra oral yoldan iohexol verilmiştir. Grup IV'e oral yoldan 2 cc diatrizoate Na+ meglumine diatrizoate ve Grup V'e oral yoldan 3 gr/kg'dan L-arginin verildikten 2 saat sonra oral olarak 2cc diatrizoate Na+ meglumine diatrizoate verilmiştir. Grup VI'ya distile su ile % 50 oranında dilüe edilen 2cc diatrizoate Na+ meglumine diatrizoate verilmiştir. Grup VII'ye oral yoldan 3 gr/kg'dan L-arginin verildikten sonra oral yoldan distile su ile %50 oranında dilue edilen 2cc diatrizoate Na+meglumine diatrizoate verilmiştir. Kontrast maddelerin oral yoldan verilmesinden 2 saat sonra tüm deneklere laparotomi explore edildikten sonra terminal ileumu içine alacak şekilde 5 cm'lik ileal ans rezeke edilmiş ve denekler sakrifiye edilmiştir.

İmmunohistopatolojik olarak alınan kesitler doku morfolojisini değerlendirmek için hematoksilin ile boyanırken ve immunohistolojik olarak iNOS ve e NOS değerlendirilmiştir. Biyokimyasal olarak dokuda NO, MDA seviyeleri sırasıyla Griess, Ohkawa metoduyla değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hiperosmolar kontrast maddelerin gastrointestinal mukozaya zararlı etkisi immunohistopatolojik olarak tespit edilemese de bağırsak hasarı biyokimyasal olarak NO ve MDA seviyelerinin artışı ile ortaya konulmuştur. Kontrast madde vermeden 2 saat önce oral yoldan verilen L-Arg'in hiperosmolar kontrast maddelerin gastrointestinal hasar üzerine koruyucu etkisi NO ve MDA seviyelerinde ki belirgin azalma ile biyokimyasal olarak ortaya konulmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda yeni doğan Formula mamalarında bulunan L-Arg koruyucu ajan olarak kullanılmış ve etkinliği gösterilmiştir. Yeni doğanların kontrast çalışma yapılmadan önce L-Arg içeren Formula ile beslenmesinin barsak hasarı oluşmasında engelleyici rolü olacağı düşünülmektedir. Hiperosmolar kontrast maddelerin oluşturduğu barsak hasarına karşı L-Arg'nin tek başına rutin kullanımını önermek için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hiperosmolar kontrast madde, L-arginin, nitrik oksit, gastrointestinal mukoza

VIII. SUMMARY

Nowadays although there are noninvasive radiological developments for diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases of newborn invasive procedures are still in practice. The mucosa damage of hyperosmolar contrast agents that are used for diagnosis and for treatment at newborn is regarded. L-arginin , an essential amino acid at neonatal, and its effect as protection at necrotisan enterocolitis and ischemia and reperfusion are known. This data directed us to the idea that hyperosmolar contrast agents should be protective at the gastrointestinal mucosa damage. In this study to evaluate the damage of hyperosmolar contrast agents to the gastrointestinal mucosa at the newborn period and the protective effect of L-arginin at the experimental model were aimed.

The study was performed with 70 rats that were 28 days old. Without sex differentiation they were divided in 7 groups each of them consisting of 10 rats. Only 2 cc oral normal saline was given in group I and formed the control group. Per oral Iohexol was given in group II. After oral L-arginin with a dosage as 3gr/kg was given per oral Iohexol was given in group III . Oral 2 cc diatrizoate Na+meglumine diatrizoate was given in group IV. After oral L-arginin with a dosage as 3gr/kg was given in group V 2cc per oral diatrizoate Na+meglumine diatrizoate was given. Distilled water and 2 cc diatrizoate Na+ meglumine diatrizotate that was diluated with a 50% proportion was given per oral in group VI. After L-arginin with a dosage as 3gr/kg was given per oral distilled water and 2 cc diatrizoate Na+meglumine diatrizoate that were diluated with a 50% proportion was given in group VII. 2 hours after contrast agents and normal saline were given per oral to all groups terminal ileum was explored by laparotomy and ileal segment approximately 5 cm long was resected and the animals were sacrificed.

The specimens that are taken immunohistopathologically were coloured with hematoxylen for the evaluation of tissue morphology and iNOS and eNOS were evaluated immunohistologically. The levels of NO and MDA at

the tissue were evaluated respectively by Griess and Ohkama methods biochemically.

In this study although the effect of the damage of hyperosmolar contrast agents to the gastrointestinal mucosa couldn't be determined immunohistopathologically the increase at the levels of NO and MDA were presented. Also the protective effect of per oral L-arginin on hyperosmolar contrast agents to the gastrointestinal damage were presented biochemically with significant decrease of NO and MDA levels.

In conclusion, in our study L-arginin was used as a protective agent and its effect was shown. Before contrast study feeding newborns with formula consisting of L-arginin should have a preventative role at the formation of intestinal damage. Further clinical studies are needed to advise for using L-arginin for hyperosmolar contrast agents forming intestinal damage.

Keywords: Hyperosmolar contrast agents, L-arginin, Nitric oxide, Gastrointestinal mucosa

IX. KAYNAKLAR

- 1- H. GRİES. Chemistry of X-ray contrast agents. Peter D. , David O. C. and Ronald G. G (eds).; Textbook of contrast media ; Book International Inc. Herndon, USA 1999; pp: 15-22
- 2- Speck U. X-ray caontrast agents: physico-chemical properties. Peter D. , David O. C. and Ronald G. G (eds).; Textbook of contrast media ; Book International Inc. Herndon, USA 1999; pp: 36-45
- 3- Grainger R. G. And Thomas A. M. K. History of development of radiologiactal contrast media (1895-1996) Peter D. , David O. C. and Ronald G. G (eds).; Textbook of contrast media ; Book International Inc. Herndon, USA 1999; pp: 1-14
- 4- Reider H. Radiologische Untersuchungen des magens und Darmes beim lebenden Menschen. Münch Med Wschr 1904; 51: 1548- 1551
- 5- Bachem C, Günther H. Bariumsulfat als schattenbildendes Kontrastmittel bei: Rontgenintersuchungen.Z Röntgentk Rad Forschr 1910; 12: 369-376
- 6- Freeman A. Contrast agents and the gastrointestinal tract. Peter D. , David O. C. and Ronald G. G (eds).; Textbook of contrast media ; Book International Inc. Herndon, USA 1999; pp: 183-189
- 7- Gray C, Sivaloganathan S, Simpkins KC. Aspiration of high density barium contast medium causing acute pulmanary inflammation-report of two fatal cases in elderly women with disordered swallowing. Clin Radiol 1989; 40: 397-400
- 8- Valker CW, Pirnell GL, Diner WC. Coplications from extravasated retroperineal barium: case report and review of literature. Radiology 1989; 173: 618-620
- 9- Gollub MJ, Bains MS. Barium sulphate: a new (old) contrast agent for diagnosis of post-operative esophageal leaks. Radiolgy 1997; 202: 360-362

- 10- Roberts GM. General considerations. Contrast media and drugs. In: Simpkins KC(eds) A Textbook of Radiological Diagnosis. 5 th. London: HK Lewis & Co. 1988; 20-26
- 11- Gelfand GW. Complications of gastro-intestinal radiologic procedures; complications of routine fluoroscopic studies. *Gastrointest Radiol* 1980; 5: 293-315
- 12- Bell KE, McKinstry CS, Mills JOM. Iopamidol in the diagnosis of suspected upper gastro-intestinal perforation. *Clin Radiol* 1987; 38: 165-168
- 13- Cohen MD, Towbin R, Barker S, et al. Comparison of iohexol with barium in gastro-intestinal studies of infants and children. *Am J Roentgenol* 1991; 156: 345-350
- 14- Sidhu P. S. And Dawson P. Adverse reactions; cause, prophylaxis and management. Peter D. , David O. C. and Ronald G. G (eds).; *Textbook of contrast media* ; Book International Inc. Herndon, USA 1999; pp: 99-119
- 1- Anderson DH. Cystic fibrosis of pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child.* 1938; 56: 344-399
- 15- Anderson DH. Cystic fibrosis of pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child.* 1938; 56: 344-399
- 16 Landsteiner K. Darmverschluss durch eingedicktes Meconium Pancreatitis. *Zentrabl Allg Pathol Anat.* 1970; 108: 598
- 17- Knowlton RG. A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. *Nature.* 1985; 318:380
- 18- Wainwright BJ. Localization of cystic fibrosis locus to human chromosome 7 cen-q22 *Nature.* 1985; 318: 384
- 19- Fitzsimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1993;122:1-9
- 20- Kerem BS. Identification of cystic fibrosis gene: genetic analysis *Science.* 1989; 245: 1073
- 22- Chang PY. Meconium ileus-like condition in Chinese neonates. *J. Pediatr Surg.* 1992;27:1217

- 21- Riordan J. Identification of cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245: 1989-11-22
- Chang PY. Meconium ileus-like condition in Chinese neonates. *J. Pediatr Surg*. 1992;27:1217
- 23- Wang CI. Cystic fibrosis in an Oriental child. *N Engl J Med*. 1968;279:1216
- 24- Ng WT, Wong MK, Kong CK. Meconium ileus: A review 1972-1990 (letter). *Br J Surg*. 1993;80:129
- 25- Allan DL, Robbie M, Phelan PD. Familial occurrence of meconium ileus. *Eur J Pediatr*. 1981;135:291
- 26- Boue A. Prenatal diagnosis in 200 pregnancies with a 1-in-4 risk of cystic fibrosis. *Hum Genet*. 1986;74:288
- 27- Kerem E. Clinical and genetic comparisons of patients with cystic fibrosis: With or without meconium ileus. *J Pediatr*. 1989;114:767
- 28- Andersen DH. Pathology of cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1962;93:500
- 29- Docherty JG, Zaki A, Coutts JAP. Meconium ileus: A review 1972-1990. 1992;79:571-573
- 30- Donnison AB, Shwachman H, Gross RE. Review of 164 children with meconium ileus seen at the Children's Hospital Medical Center, Boston. *Pediatrics*. 1966;37:833
- 31- Dolan TF Jr, Touloukian RJ. Familial meconium ileus not associated with cystic fibrosis. *J Pediatr Surg*. 1992;9:821
- 32- Fakhoury K, Durie PR, Levison H. Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1992;67:1204-1206
- 33- Cordonnier JK and Izant RJ. Meconium ileus equivalent. *J Ped Surg*. 1963;54:667
- 34-Dalzell AM, Heaf DB, Carty H. Pathology mimicking distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1990;65:650
- 35- Rickham PP AND Boeckman CR. Neonatal meconium obstruction in the absence of mucoviscidosis. *Am J Surg*. 1965; 109: 177-173
- 36- Rescoria FJ. Meconium ileus. In O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL: *Pediatric Surgery*, Mosby, St Louis. 1998, pp 1159-1172

- 37- Farber SJ. Pancreatic function and disease in early life. Arch Pathol. 1944; 37: 238-250
- 38- Cook RCM. Intraluminal intestinal obstruction. In Lister J and Irving IM: Neonatal surgery Third Edition, London, Beter-woth & Co Ltd. 1990, pp 511-522
- 39- Lloyd DA. Meconium ileus. In Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neil JA and Rowe MI: Pediatric Surgery, Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc. 1986; pp 849-858
- 40- Fick R, Naegel G, Squier. Proteins of the cystic fibrosis respiratory tract. J Clin Invest. 1984; 74: 236
- 41- Holsclaw DS, Eckstein HB, Nixon HH. Meconium ileus: A 20 year review of 109 cases. Am J Dis Child. 1965;109:101
- 42- Auburn RB, Feldman SA, Gadacz TR. Meconium ileus secondary to partial aplasia of the pancreas: Report of a case. Surgery. 1969; 65: 689
- 43- Brock D. A comparative study of microvillar enzyme activities in the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. Prenatal Diagn. 1985; 5: 129
- 44- Hurwitt ES, Arnheim EE. Meconium ileus associated with stenosis of the pancreatic ducts. Am J Dis Child 1942; 64: 443
- 45- Thomaidis TS and Arey JB. Intestinal lesions in cystic fibrosis of pancreas. J Pediatr 1963; 28: 960-961
- 46- Buchanan DJ, Rapoport S. Chemical comparison of normal meconium and meconium from a patient meconium ileus. Pediatrics. 1987; 102: 304
- 47- Stephan U, Bush EW, Kollberg H. Cystic fibrosis detection by means of test-strip. Pediatrics. 1975; 55: 35
- 48- Groff DB. Meconium Disease. In Ashcraft KW: Pediatric Surgery, 3rd Edition, Philadelphia, WB Saunders Company. 2000, pp. 435-442
- 49- Gross K, Desanto A, Grosfeld JL. Intra-abdominal complications of cystic fibrosis. J Pediatr Surg. 1985; 20: 431-435
- 50- O'Neil JA JR, Grosfeld JL, Boles ET Jr. Surgical treatment of meconium ileus. Am J Surg. 1970; 119: 99

- 51- Ziegler MM. Meconium ileus. *Curr Probl Surg.* 1994;31:731-777
- 52- Hiatt RB, Wilson PE. Celiac syndrome: Treapy of meconium ileus. Report of 8 cases with review of the literature. *Surg Gynecol Obstet.* 1948; 87: 317-327
- 53- Holmes M, Murphy V, Taylor M. Intussusception in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1991;66:726
- 54- Paulson EK, Hertzberg BS. Hyperechoic meconium in the third trimester fetus: An uncommon normal variant. *J Ultrasound Med.* 1991; 10:677
- 55- Spies SL. Fetal echogenic bowel on ultrasound: Is there clinical significance? *Fetal Diagn Ther.* 1994; 9: 38
- 56- Dirkes K. The natural history of meconium peritonitis diagnosed in utero. *J Pediatr Surg.* 1995; 30: 979
- 57- Foster MA, Nyberg DA, Mahoney BS. Meconium peritonitis: Perinatal sonographic finding and their clinical significance. *Radiology.* 1987; 165; 661-665
- 58- White H. Meconium ileus: New roetgen sign. *Radiology* 1956; 66:567
- 59- Neuhauser EBD. Rontgen changes associated with pancreatic insaufficiency in early life. *Radiology.* 1993; 21: 319-328
- 60- Singleton EB. Radiology evaluation of intestinal obstruction in the newborn. *Radiol Clin North Am.* 1963; 1: 571
- 61- Danis RK, Brodeur AE. The danger of hydrogen peroxide as a colonic irrigation solution. *J Pediatr Surg.* 1967; 2:131
- 62- Kalayoğlu M, Sieber WK, Rodnan JB. Meconium ileus: Acritical review of treatment and eventual prognosis. *J pediatr Surg.* 1971; 6: 290-300
- 63- Boyd A, Carachi R, Azmy AF. Gastrografenema in meconium ileus: The persistent approach. *Pediatr Surg Int.* 1988; 3: 139
- 64- Noblett HR. The treatment of uncomplicated meconium ileus by Gastrografenema. A preliminary report. *J Ped Surg.* 1969; 4: 190-197
- 65- Wagget J, Johnson DG, Borns P. The non-operative treatment of meconium ileus by Gastrografenema. *J Pediatr.* 1970; 77: 407-411
- 66- Bishop HC, Koop CE. Management of meconium ileus: Resection, Roux-en-Y anastomosis and ileostomy irrigation with pankreatic enzymes. *Ann Surg.* 1957; 145: 410-414

- 67- Groos RE. Intestinal obstruction in the newborn resulting from meconium ileus. In *The Surgery of Infancy and Childhood: Its principles and Techniques*. Philadelphia WB Saunders, 1953, pp. 175-191
- 68- Santulli TV, Blanc WA. Congenital atresia of the intestine: Pathogenesis and treatment. *Ang Surg*. 1961; 154: 939-948
- 69- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child*. 1938; 56: 344-399
- 70- Anrassy RJ, Nirgiotis JG. Meconium ileus, meconium plug syndrome and meconium peritonitis. In Ashcraft KW, Holder TM: *Pediatric Surgery*, 2nd Edition. Philadelphia, WB Saunders 1993, pp 331-340
- 71- Frech RS, McAlister WH, Temberg J. Meconium ileus relieved by 40 percent water-soluble contrast enemas. *Radiology*. 1970; 94: 341
- 72- Rowe MI, Jurst AJ, Altman DL. The neonatal response to Gastrografin enema. *Pediatrics*. 1971; 48: 29
- 73- Bowring AC, Jones RFC, Kem IB. The use of solvents in the intestinal manifestations of mucoviscidosis. *J Pediatr Surg*. 1970; 5: 338
- 74- Ein SH, Shandling B, Reilly B. Bowel perforation with nonoperative treatment of meconium ileus. *J Pediatr Surg*. 1987; 22: 146
- 75- Shaw A, Cooperman A, Fusco J. Gas embolism produced by hydrogen peroxide. *New Eng J Med*. 1967; 227: 238
- 76- Maboqunje OA, Wang CL and Mahoun GH. Improved survival of neonates with meconium ileus. *Arch Surg*. 1982; 88: 740
- 77- Kao SCS, Franken EA Jr. Nonoperative treatment of simple meconium ileus: A survey of society for pediatric Radiology. *Pediatr Radiol*. 1995; 25: 97-100
- 78- Caniano DA, Beaver BL. Meconium ileus: A fifteen year experience with forty-two neonates. *Surgery*. 1987;102: 699-702
- 79- Grantmyre EB, Butler GJ, Gillis DA. Necrotizing enterocolitis after renografin-76 treatment of meconium ileus. *Am J Roentgenol* 1981; 136: 990
- 80- Clatworthy HW, Howard WHR, Lloyd J. The meconium plug syndrome. *Surgery*. 1956; 39: 131

- 81-Falls FH, Jaffe RH. Intestinal obstruction in the newborn due to mucous plug. *Am J Obstet Gynecol.* 1931; 22: 409
- 82- Ellis DG and Clatworthy HW Jr. The meconium plug syndrome revisited. *Jpediatr Surg.* 1966; 1: 54-61
- 83- Filston HC. Other causes of intestinal obstruction. In Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neill JA and Rowe MI: *Pediatric Surgery*, Chicago, Year Book Medical Publishers. 1986, pp. 895-900
- 84- Gillis DA, Grantmyre EB. The meconium plug syndrome and Hirschsprung's disease. *Can Med Assoc J.* 1965; 92: 225
- 85- Zachary RB. Meconium and faecal plugs in the newborn. *Arch Dis Child.* 1957; 32: 22
- 86- McKity VG, Hoogman JE, Paciulli J. Meconium ileus: Immediate and long term survival. *Arch Dis Child.* 1992; 88: 213
- 87- Rosenstein BJ, Langbaum TS. Incidence of meconium abnormalities in newborn infants with cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1980; 134:72
- 88- Albanese CT, Rowe MI. Necrotizing Enterocolitis. In O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL. *Pediatric Surgery*, Mosby, 1998, pp, 1297-1320
- 89- Başaklar AC. Yenidoğanlarda gastrointestinal kanama. İçinde: AC(editör): *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*. 1. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık; 2006: 757-782
- 90- Stevenson JK, Graham CB, Oliver TK. Neonatal necrotizing enterokolitis a report of 21 cases with 14 survivors. *Am J Surg.* 1969; 118: 260-264
- 91- Touloukian RJ, Berdon WE, Amoury RA. Surgical experience with necrotizing enterokolitis in the infant. *J Pediatr Surg.* 1967; 2: 389-401
- 92- Waldhausen JA, Herendeen T, King HA. Necrotizing colitis of the newborn common cause of perforation of the colon. *Surgery* 1963; 54: 365-368
- 93- Barlow B, Santulli TV. Importance of multiple episodes of hypoxia or cold stress on the development of enterocolitis in an animal model. *Surgery.* 1975; 77: 687-690
- 94- Bell MJ, Ternberg JL, Fedgin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978; 187: 1-7

- 95- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33:179-201
- 96- St. Peter SD, Ostlie DJ. Necrotizing enterocolitis. In Ashcraft KW, Holcomb GW, Murphy JP: *Pediatric Surgery.* 4th ed. Philadelphia,
- 97- Shimura K. Necrotizing enterocolitis: A japanase survey. *NICU.* 1990; 3: 5
- 98- Aslan Y, Ayvaz A, Yıldırım A. Nekrotizan enterokolit: 62 olgunun değerlendirilmesi. *Pediatric Cerrahi Dergisi.* 2001; 15: 20-27
- 99- Günşar C, Çün S, Etensel B, Ceylan H, Şencan A, Mir E. Nekrotizan enterokolit: 35 olguda insidans, tanı kriterleri, risk faktörleri, tedavi ve mortalite değerleri. *Ege Pediatri Bülteni.* 2003; 10: 1-6
- 100- Caty MG, Azizkhan RG. Necrotizing enterokolitis. In Ashcraft KE: *Pediatric Surgery.* Philadelphia, WB Saunders Company. 2000. pp. 443-452
- 101- Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal Necrotizing Enterocolitis. A nine year experince. *Am J Dis Child.* 1981; 135:603
- 102- O'Neil JA. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Surg Clin N Am.* 1981. 61;1013-1022
- 103- Teasdale F, LeGuennec JC, Bard H. Neonatal necrotizing enterocolitis: The relationship of age at the time of onset and prognosis. *Can Med Assoc J.* 1980; 123: 387-390
- 104- Udall RD. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: Biodemographic and clinical correlates. *J Pediatr.* 1991;119:630
- 105- Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: A case control study. *J Pediatr.* 1980; 96:447
- 106- Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 1994; 21: 205
- 107- Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis. *New Eng J Med.* 1984; 310:1093-1103
- 108- Okur H, Kucukaydın M, Kose K, Kontas O, Dogam P, Kazez A. Hypoxia-induced necrotizing enterocolitis in the inmature rat: the role of lipid peroxidation and management by vitamin E. *J Pediatr Surg.* 1995; 30: 1416-1419

- 109- Hyman PE, Clarke DD, Everett SL, Sone B, Stewart D, Harada T, Walsh JH, Taylor IL. Gastric acid secretory function in preterm infants. *J Pediatr*. 1985; 106: 467-471
- 110- Coutinho HB, da Mota HC, Coutinho VB, Robalinho TI, Furtado AF, Walker E, King G. Absence of lysozyme (muramidase) in the intestinal Paneth cells of newborn infants with necrotizing enterocolitis. *J Clin Pathol*. 1998; 51: 512-514
- 111- Koloske AM. Necrotizing enterocolitis in the neonate. *Surg Gynecol Obstet*. 1979; 148: 259-269
- 112- Koleske AM. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis: A hypothesis based on personal observation and a review of the literature. *Pediatrics*. 1984;74: 1086
- 113- Ricketts RR. Necrotizing enterocolitis. In Raffensperger JG: *Swenson's Pediatric surgery, Fifth Edition*, Connecticut, Appleton&Lange 1990;pp, 627-636
- 114- Lloyd JR. The etiology of gastrointestinal perforation in newborn. *J Pediatr Surg*. 1969;4:77-84
- 115- Hakanson DO and Oh W. Necrotizing enterocolitis and hyperviscosity in the newborn infant. *J Pediatr* 1977;90:458-561
- 116- Chan KL, Ho JC, Chan KW, Tam PK. A study of gut immunity to enteral endotoxin in rats of different ages: a possible cause for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2002; 47: 1435-1440
- 117- Krouskop RW, Brown EG, Sweet AY. The relationship of feeding to necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 1974;8:383
- 118- Barlow B, Santulli TV. Importance of multiple episodes of hypoxia or cold stress on the development of enterocolitis in an animal model. *Surgery*. 1975; 77: 687-690
- 119- Lucas A, Cole TJ. Breast milk and necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 1990; 336: 1519-1523
- 120- Fishman SJ, Burrows PE, Liechtner AM. Gastrointestinal manifestations of vascular anomalies in childhood: Varied etiologies require multiple therapeutic modalities. *J Pediatr Surg*. 1998; 33: 1163

- 121- Grantmyre EB, Butler GJ, Gillis DA. Necrotizing enterocolitis after Renografin-76 treatments of meconium ileus. *Am J Roentgenol.* 1981; 136: 990
- 122- Johnson L. Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1500 grams or less. *Pediatrics.* 1985;75: 619
- 123- Neu J, Chen M, Beierle E. Intestinal innate immunity: how does it relate to the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14:137-144
- 124- Hsueh W, Caplan MS, Sun X, Tan X, Mackendrick W, Gonzalez-Crussi F. Platelet-activating factor, tumor necrosis factor, hypoxia and necrotizing enterocolitis. *Acta Pediatr Suppl.* 1994;396: 1-7
- 125- Caplan MS, Kelly A, Hsueh W. Endotoxin and hypoxia-induced intestinal necrosis in rats: the role of platelet activating factor. *Pediatr Res.* 1992; 31:428-434
- 126- Muguruma K, Gray PW, Tjoelker LW, Johnson JM. The central role of PAF in necrotizing enterocolitis development. *Adv Exp Med Biol.* 1997; 407: 379-382
- 127- Caplan MS, Hsueh W. Necrotizing enterocolitis: role of platelet activating factor, endotoxin, and tumor necrosis factor. *J Pediatr.* 1990; 117: 47-51
- 128- Caplan S, MacKendrick W. Inflammatory mediators and intestinal injury *Clin Perinatol.* 1994; 21: 235-246
- 129- Kilbourn RG, Traber DI, Szabo C. Nitric oxide and shock. *Dis Mon.* 1997; 43:277-348
- 130- Santulli TV, Schullinger JN, Heird WD. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: A review of 64 cases. *Pediatrics.* 1975; 55: 376-380
- 131- Ballance WA, Dahms BB, Shenker N. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis. *J paediatr* 1990; 117:6-13
- 132- Rowe MI. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infants. *J pediatr Surg.* 1994; 29: 987

- 133- Lister J and Tam PKH. Necrotizing enterocolitis. In Lister J and Irving IM: Neonatal Surgery, Third edition, London, Butterworth&Co Ltd. 1990;pp,485-498
- 134- Kanto WP, Hunter JE, Stoll BJ. Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 1994; 21:335
- 135- Rove MI, Buckner DM, Newmark S. The early diagnosis of gram negative septicemia in the pediatric surgical patient. Ann Surg. 1975; 182: 280
- 136- Touloukain RJ. Neonatal necrotizing enterocolitis: An update on etiology, diagnosis and treatment. Surg Clin N Am. 1976. 56:281-298
- 137- Hunter JJ, Harthaway WE, Wayne ER. Hematologic abnormalities in severe necrotizing enterocolitis. J Pediatr. 1976; 88: 1026
- 138- Kligman RM. Neonatal necrotizing enterocolitis: Implications for an infectiocus disease. Pediatr Clin North Am. 1979; 26: 327
- 139- Cikrit D, West KW, Schneider R. Longterm Follow-up after surgical management of necrotizing enterocolitis: sixty three cases. J pediatr Surg. 1986;21:533-535
- 140- Ghory MJ, Sheldon CA. Newborn surgical emergencies of the gastrointestinal tract. Surg Clin N Am 1978; 65(5): 1083-1098
- 141- Reyna R, Soper RT, Condon RE. Pneumatosis intestinalis: Report of twelve cases. Am J Surg. 1973; 125: 667
- 142- Daneman A. Woodward D, deSilva M. The radiology of neonatal necrotizing enterocolitis: A rewiew of 47 cases and the literature. Pediatr Radiol. 1978: 7; 70
- 143- Wexler HA. The persistent loop sign in neonatal necrotizing enterocolitis: A new indication for surgical intervention? Radiology. 1978; 126: 201
- 144- Engel RR, Vimig NL, Hunt CE. Orgin of mural gas in necroizing enterocolitis. Pediatr Res. 1973; 7: 292-296
- 145- Marchildon MB, Buck BE, Abdenour G. Necrotizing enterocolitis in full-term or near term infant infants: Risk factors. Biol Neonate 1997; 71: 292-296

- 146- Lindley S, Mollitt DL, seigbert JJ. Portal vein ultrasonography in the early diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J pediatr Surg.* 1986; 21: 530
- 147- Kosloske AM. Indications for operations in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg.* 1994; 29: 663-666
- 148- Kosloske AM and Lilly J. Parecentesis and lavage for diagnosis of intestinalis gangrene in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1978; 13: 315-320
- 149- Kosloske AM, Goldthom JF. Parecentesis as an aid to the diagnosis of intestinal gangren. Experince in 50 infants and children. *Arch Surg.* 1982;117:571-573
- 150-Albanese CT, Rowe MI. Necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 1995; 4: 200-206.
- 151- Yeker D. Necrotizing enterocolitis. In: Donellan WL, Buruington JD, Kimura K, Schafer JC, White JJ (eds): *Abdominal Surgery of Infancy and Childhood.* 2nd edition. Ann Arbor, Harwood Academic Publishers GmbH; 2001;21/1-21/14
- 152- Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol.* 2003 Dec; 8(6): 449-459.
- 153- Beasley SW, Auldist AW, Ramanujan TM. The surgical management of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 1986;1:210-214
- 154- Koloske AM, Papile LA, Burstein J. Indications for operation in acute necrotizing enterocolitis of the neonate. *Surgey.* 1980;87: 502-508
- 155- Pierro A, Hall N, Ade-Ajayi A, Curry J, Kiely EM. Lapaoscopy assists surgical decision making in infants with necrotizing enterocolitis. *J pediatr Surg.* 2004 Jun;39(6): 902-906
- 156- Pierro A. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev.* 2005; 81(1)79-85
- 157- Behrens RH, Szaz KF, Nothrop C, Elia M, Neale G: Radionucleide tests For The assessment of intestinal permeability. *Eur J Clin Invest* 1987 ; 17: 100-5.

158- Parks DA, Granger DN: Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation .Am J Physiol 1986 ; 250: G740-53.

159- Groggaard B, Parks DA, Granger DN, Mc Cord JM,Forsberg JO: Effects of ischemia and oxygen radicals on mucosal albumin clearance in intestine. Am J Physiol 1982 ; 242: G448-54.

160- Parks DA, Granger DN: Ischemia-induced vascular changes : role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals: Am J Physiol 1983; 245: G285-9.

161- Gregory M, Swank M.D, Edwin A, Deitch M.D: Role of the Gut in Multiple Organ

Failure: Bacterial Translocation and Permeability Changes. World J Surg 1996; 20:411-

417.

162- Van der Waaij D, Berghuis-den Vries J.M, Lekkerkerk-van der Wees, J.E.C:

Colonization of the digestive tract in conventional and antibiotic treated mice. J.Hyg.

1971; 69: 405.

163- Roze KR, Cooper D, Lam K, Costerton JW: Microbial flora of the mouse ileum

mucous layer and epithelial cell surface: Appl Environ.Microbiol 1982; 43: 1451-63.

164- Bertok L: Physico-chemical defense of vertebrate organisms: the role of bile acids in defense against bacterial endotoxin. Perspect Biol.Med 1977; 21: 70.

165- Jacob AI, Goldberg PK, BloomN, Degenstein GA, Kozinn PJ: Endotoxin and

bacteria in portal blood. Gastroenterology 1977 ;72: 1268-70.

166- Cahil CJ, Pain JA, Bailey ME: Bile salts, endotoxin and renal function in obstructive jaundice. Surg Gynecol Obstet 1987; 165: 519-22.

- 167- Toyokuni S: Reactive Oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int* 1999; 49; 91-102
- 168- Çoşkun T. Amino Asit Metabolizması ve Bozuklukları. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yayınları, 2003; 43-73
- 169- Murray RK, Mayes PA, Rodwell VW, Granner DK. Harper's Biochemistry (26th ed). London:Prentice-Hall International, 2003; 1-5
- 170- Appleton J. Arginine: clinical potential of a semi-essential amino acid. *Alt Med Rev* 2000;7: 512-522
- 171- Wu G, Morris M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 1998; 336: 1-17
- 172- Castillo L, Sanchez M, Vogt J. Plasma arginine, citrulline and ornithine kinetics in adults, with observations on nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1995;268:E36E367
- 173- Imms FJ, London DR, Neame RL. The secretion of catecholamines from the adrenal gland following arginine infusion in the rat. *J Physiol* 1969; 200:55P-56P
- 174- Palmer JP, Walter RM, Ensink JW. Arginine-stimulated acute phase of insulin and glucagon secretion in normal man. *Diabetes* 1975; 24:735-740
- 175- Brittenden J, Heys SD, Ross J. Natural cytotoxicity in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: effects of L- arginine supplementation. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20:467-472
- 176- Kliegman RM. Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117 2-5
- 177- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rew* 1991; 109-142
- 178- Stark ME, Szurszeski JH. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and diseases. *Gastroenterology* 1992; 103: 1928-1949

- 179- Alican I, Kubes P. A critical role for nitric oxide in intestinal barrier function and dysfunction. *Am J Physiol* 1996; 33:G225-G237
- 180- Payne D, Kubes P. Nitric oxide donors reduce the rise in reperfusion-induced intestinal mucosal permeability. *Am J Physiol* 1993;265: G189-G195
- 181- Kubes P. Ischemia-reperfusion in feline small intestine: a role for nitric oxide. *Am J Physiol* 1993; 264: G143-G149
- 182- Caplan MS, Hedlund H, Hill N. The role of endogenous nitric oxide and platelet activating factor in hypoxia-induced intestinal injury in rats. *Pediatr Res* 1993; 34: 222-228
- 183- Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD. Plasma L-arginine concentrations in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1997; 131: 226-232
- 184- Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr* 2002; 140: 425-431
- 186- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373
- 187- Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesized nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1998; 333: 644-666
- 188- Morris SM, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1994; 226: 829-839
- 189- Salvador Moncada. Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. *J R Soc Med* 1999; 92:164-169
- 190- Metin Özkan, İsmail Yüksekol. Nitrik oksit ve akciğer. *Toraks dergisi*. 2003 4: 1:88-94
- 191- Thomas Michel and Oliver Feron. Nitric oxide synthases: Which, Where, How and Why?. *J.Clin.Invest.* 1997 100; 9: 2146-2152

- 192- Thiemmermann C. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in circulatory shock. *Adv Pharmacol* 1994; 28: 45-79
- 193- Kiechle FL, Malinsky T. Nitric oxide: biochemistr, pathophysiology and detection. *N engl J Med* 1993;329:2002-2012
- 194- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmcology. *Pharmacol Rew.* 1993; 43: 109-142
- 195- Moncada S. Higgs A. The L-arginin-Nitric Oxide Patway. *N Engl J Med.* 1993;329: 2002-2012
- 196- A. Güray, N Samancı, F Ovalı, T Dağoğlu. Nitrik oksit; fizyoloji ve klinik önemi *T Klin Tıp Bilimleri* 1997; 17: 115-119
- 197- Y Türköz, E Özerol. Nitrik oksit'in etkileri ve patolojik rolleri. *Journal of Turgut Özal Medikal Center.* 1997;4(4): 453- 461
- 198- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbı Farmakoloji, Cilt 2. Ankara: Feryal Matbaası 1992: 1164-1176
- 199- Buse R, Fleming I. Enotheial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 1996;33: 181-194
- 200- Vijay Shah, Greg Lyford, Greg Gores and Gianricol Farrugia. Nitric oxide in gastrointestinal health and deseas. *Gastroenterology* 2004;126: 903-913
- 201- Yücel Arıtaş, Abdülkadir Bedirli. Role of nitric oxide in gastrointestinal system. *T. Klin. J. Med. Sci.* 1998;18:145-149
- 202- Marcelo N, Muscara and Jhon L. Wallace Nitric Oxide: V.Therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors. *Am. J. Physiol.* 1992; 267:G1313-G1316
- 203- Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *British J of Surgery* 1994; 81: 637-647
- 204- Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res.* 2000; 39:1529-1542.
- 205- Ertan T, Soran A, Kılıç M ve ark. Kan Malondialdehid ve total antioksidan seviyesinin(TAS) önemi.*Cerrahi Tıp Bülteni* 2001,2;4: 154-167.

- 206- Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36:1440-1443.
- 207- Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
- 208- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction, *Anal Biochem* 95 (1979), pp. 351–358
- 209- Padma Rao. Neonatal gastrointestinal imaging. *European journal of radiology*. 2006;60; 171-186
- 210- Mayer T, Black R, Matlak ME, et al. Gastroschisis and omphalocele. *Ann Surg* 1980;192: 783-787
- 211- H. Thomas Norris. Response of the small intestine to the application of a hypertonic solution. 1973: 73; 3
- 212- Karabulut A.B, Kirimlioğlu V, Kirimlioğlu H. Protective effects of resveratrol on spleen and ileum in rats subjected to ischemia-reperfusion. *Transplant Proc*. 2006; 38: 375-377
- 213- Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* 43: 409–432, 1996.
- 214- Israel EJ. Neonatal necrotizing enterocolitis, a disease of the immature intestinal mucosal barrier. *Acta Paediatr Suppl* 396: 27–32, 1994.
- 215- Piena-Spoel M, Albers MJ, ten Kate J, and Tibboel D. Intestinal permeability in newborns with necrotizing enterocolitis and controls: does the sugar absorption test provide guidelines for the time to (re-)introduce enteral nutrition? *J Pediatr Surg* 36: 587–592, 2001.
- 216- Berrin ALTINÖREN, N. Mehmet MUTLU, Şeref ÇELİK, Nermin GÖĞÜŞ. Yoğun bakımda enteral nütrisyonun yararları ve komplikasyonları. *DİRİM* 2006: Ocak-Şubat-Mart;164-170
- 217- Naito Y, Katada K, Takagi T, Tsuboi H, Kuroda M, Handa O, Kokura S, Yoshida N, Ichikawa H, Yoshikawa T. Rosuvastatin reduces rat intestinal ischemia-reperfusion injury associated with the preservation of endothelial nitric oxide synthase protein. *World J. Gastroenterology* 2006; 7; 2024-2030

- 218- Nikunj K. Chokshi MD et al. The role of nitric okside in intestinal epithelial injury and restitution in neonates necrotizing enterocolitis. *Semin perinatology* 2008; 32; 92-99
- 219- Ford H, Watkins S, Reblock K, Rowe M. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery* 1997;32(2):275–282.
- 220- Upperman JS, Potoka D, Grishin A, Hackam D, Zamora R, Ford HR. Mechanisms of nitric oxidemediated intestinal barrier failure in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* Aug;2005 14(3):159–166.
- 221- Kanwar S, Tepperman BL, Payne D, et al. Time course of nitric oxide production and epithelial dysfunction during ischemia/reperfusion of the feline small intestine. *Circ Shock* 1994 Mar; 42(3):135-40
- 222- Chandrasekar B, Streitman JE, Colston JT, et al. Inhibition of nuclear factor kappa B attenuates proinflammatory cytokine and inducible nitric-oxide synthase expression in postischemic myocardium. *Biochim Biophys Acta* 1998 Feb 27; 1406(1):91-106.
- 223- Tepperman BL, Brown JF, Whittle BJ. Nitric oxide synthase induction and intestinal epithelial cell viability in rats. *Am J Physiol* 1993;265(2 Pt 1):G214–218.
- 224-- Chen K, Inoue M, Okada A. Expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in rat digestive tissues after endotoxin and its role in intestinal mucosal injury. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;224(3):703–708.
- 225- Singer II, Kawka DW, Scott S, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in colonic epithelium in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1996;111(4):871–885.
- 226- Orhan Veli Ozkan et all. Resveratrol, a Natural Antioxidant, Attenuates Intestinal Ischemia/ Reperfusion Injury in Rats. *Tohoku J. Exp. Med.* 2009; 218: 251-258
- 227- Karine Furtado Meyer, José Luiz Martins, Luiz Gonzaga de Freitas Filho. Evaluation of an experimental model of necrotizing enterocolitis in rats. *Acta Cir. Bras.* 2006 Apr; 21:No:2
- 228- Coşkun T. İmmunonutrisyon. *Klinik Çocuk Forumu* 2002;2:1-14.

229- Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:216—222.

230- Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003;22:221-33

231- Becker RM, Wu G, Galanko JA, Chen W, Maynor AR, Bose CL, et al. Reduced serum amino acid concentrations in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2000; 137: 785-793

232- Di Lorenzo M, Bass J, Krantis A. Use of L-Arginine in the treatment of experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 1995;30. 235-240

233- Akisu M, Ozmen D, Baka M, Habif S, Yalaz M, Arslanoğlu S, et al. Protective effect of dietary supplementation with L-arginine and L-carnitine on hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis in young mice. *Biol Neonate*. 2002; 81:260-265
