

<https://doi.org/10.30546/745034.2026.001.478>

VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞULANLARDA NEKROTİK ENTEROKOLİT ZAMANI S100A12-NİN İNFORMATİVLİYİ.

¹POLUXOVA A.Ə., ¹ƏLİYEVƏ A.M., ²MƏMMƏDOVA N.M., ¹ƏFƏNDİYEVƏ M.Z.

¹K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

²Azərbaycan Tibb Universiteti, II Uşaq xəstəlikləri kafedrası, Bakı, Azərbaycan

The informativeness of s100a12 in necrotizing enterocolitis in preterm infants

¹Polukhova A.A., ¹Aliyeva A.M., ²Mammadova N.M., ¹Afandiyeva M.Z.

Summary. In clinical practice, the most important issue is the early and accurate identification of necrotizing enterocolitis (NEC). In this regard, recent years have seen increasing interest in the study of the inflammatory activity marker protein S100A12. The study included 100 preterm infants with a gestational age of 25–37 weeks: 69 infants with NEC (main group) and 31 conditionally healthy infants (control group) were examined. The main and control groups were further divided into two sub-groups each: Group I – main group with birth weight less than 1500 g (25 patients); Group II – main group with birth weight more than 1500 g (44 patients); Group IIIa – control group with birth weight less than 1500 g (9 newborns); Group IIIb – control group with birth weight more than 1500 g (22 newborns). The S100A12 protein was measured in stool samples using an enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA) with the HUMAN S100A12 ELISA reagent (BioVendor). According to the results, in infants with NEC, the level of this inflammatory marker was significantly elevated starting from the first days of life (4-fold in Group I and 6.9-fold in Group II) and differed statistically significantly from the values observed in the control group ($p < 0.001$). As a result of treatment, S100A12 levels decreased in stages I and II; however, in patients at stage III of NEC, the levels remained higher compared with other stages. The unfavorable course of the disease was accompanied by complications.

Key words: Necrotizing enterocolitis, preterm infants, S100A12

Информативность s100a12 при некротизирующем энтероколите у недоношенных новорождённых

¹Полухова А.А., ¹Алиева А.М., ²Мамедова Н.М., ¹Эфендиева М.З.

Резюме: В клинической практике наиболее важной задачей является ранняя и точная идентификация некротизирующего энтероколита (НЭК). В связи с этим в последние годы привлекает внимание изучение белка S100A12 - маркера провоспалительной активности. В исследование были включены 100 недоношенных новорождённых с гестационным возрастом 25–37 недель: обследованы 69 детей с НЭК (основная группа) и 31 условно здоровый новорождённый (контрольная группа). Основная и контрольная группы, в свою очередь, были разделены на две подгруппы: I группа - основная группа с массой тела менее 1500 г (25 пациентов); II группа - основная группа с массой тела более 1500 г (44 пациента); IIIa группа - контрольная группа с массой тела менее 1500 г (9 новорождённых); IIIb группа - контрольная группа с массой тела более 1500 г (22 новорождённых). Определение белка S100A12 проводилось в образцах кала методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) с использованием реактива HUMAN S100A12 ELISA (BioVendor). Согласно полученным результатам, у детей с НЭК уровень данного воспалительного маркера был достоверно повышен уже с первых суток жизни (в 4 раза в I группе и в 6,9 раза во II группе) и статистически значимо отличался от показателей контрольной группы ($p < 0,001$). В результате проводимого лечения в I и II стадиях НЭК уровень S100A12 снижался, однако у пациентов с III стадией НЭК он оставался повышенным по сравнению с другими стадиями, а неблагоприятное течение заболевания сопровождалось развитием осложнений.

Ключевые слова: Некротизирующий энтероколит, или недоношенные дети, S100A12

Klinik praktikada ən önəmli məsələ nekrotik enterokolitin (NEK) erkən və dəqiq identifikasiyasıdır. Bu baxımdan son illər iltihabın aktivlik markeri olan S100A12 proteinin tədqiqi diqqəti cəlb edir. Tədqiqata hestasiya yaşı 25-37 həftə olan 100 VƏD körpə daxil edilmişdir: 69 NEK-li xəstə uşaq (əsas qrup) və şərti sağlam 31 körpə (nəzarət qrupu) müayinə olunmuşdur. Əsas və nəzarət qrupu öz növbəsində 2 yarım qrupa bölünmüşdür: I qrup kütləsi 1500 q-dan az olan əsas qrup-25 xəstə, II qrup kütləsi 1500 q-dan çox olan əsas qrup-44 xəstə, III a qrupu kütləsi 1500 q-dan az olan nəzarət qrupu-9 yenidoğulan, III b qrupu kütləsi 1500 q-dan çox olan nəzarət qrupu-22 yenidoğulan. S100A12 zülalı nəcis nümunələrində immunferment analizi (İFA, ELİSA) ilə, HUMAN S100A12 ELİSA (Bio Vendor) reaktivinin istifadəsi ilə icra olunmuşdur. Nəticələrə əsasən NEK təsadüf edən uşaqlarda həyatın ilk sutkalarından başlayaraq bu iltihab markerinin səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuş (I qrupda 4 dəfə və II qrupda 6,9 dəfə) və nəzarət qrupuna daxil olan uşaqlardakı göstəricilərdən statistik dürüst fərqlənmişdir ($p < 0.001$). Aparılan müalicə nəticəsində I və II mərhələrdə S100A12 azalsa da NEK-in III mərhələsində olan xəstələrdə digər mərhələlərlə müqayisədə yüksək qalmaqda davam etmişdir, xəstəliyin qeyri-qənaətbəxş gedişi fəsadlarla müşayiət olunmuşdur.

Açar sözlər: Nekrotik enterokolit, vaxtından əvvəl doğulan, S100A12

Müqəddimə. Hər il 1,1 milyona yaxın uşaq vaxtından əvvəl doğulmanın fəsadları nəticəsində ölür. Çox saylı mənbələrə görə yenidoğulma dövründə hər 1000 uşağın 3-5-də NEK rast gəlinir, onların 80-90%-i az kütləli VƏD-lərdir. Xəstəlik adətən uşağın həyatının 5-10-cu günü, kütləsi 1000q-dan az olanlarda 3 aydan sonra başlayır. [1,2].

Son illər ərzində VƏD-lərə göstərilən qulluq və müalicədə əldə olunan müvəffəqiyyətlərə baxmayaraq NEK azalmır. Daha az bədən kütləsi və hestasiya yaşı olan VƏD-lərdə neonatal dövrdə NEK-in rastgəlmə tezliyi və ölüm göstəricilərində ciddi artım qeyd olunur. NEK çox az kütləli VƏD-lər arasında ölümün (16-42%) əsas səbəbidir. Bağırsaqda geniş nekroz inkişaf edərsə ölüm 80-100%-ə çata bilər. [3,4].

NEK-in identifikasiyasından 60 il keçməsinə baxmayaraq xəstəliyin diaqnostikasında bəzi çətinliklər mövcuddur. Belə ki, bu xəstəliyi patofizioloji, klinik, radioloji xüsusiyyətlərinə görə NEK-ə bənzər neonatal mədə-bağırsaq xəstəliklərindən ayırd etmək çətinlik törədir [5].

NEK-in inkişafında risk faktorlarının öyrənilməsinə çoxlu sayda elmi tədqiqat işləri həsr olunmuşdur. Hestasiya yaşı, doğuş zamanı bədən kütləsi, Apqar göstəriciləri, uzanmış doğuş, ananın xroniki xəstəlikləri (hipertoniya, xorioamnionit, tənəffüs pozğunluqları), reanimasiya tədbirləri, CPAP rejimində tənəffüs dəstəyinin istifadəsi və qidalanma növü NEK-in inkişafında əhəmiyyətli faktorlardır. NEK-in patogenezinə önəmli risk faktorları – vaxtından əvvəl doğulma, anomol bağırsaq kolonizasiya, işemiya və süni qidalanma hesab olunur. Son on ildə NEK-in patogenezinə izah edən ümumiləşdirilmiş hipotez irəli sürülmüşdür. Belə ehtimal olunur ki, NEK – VƏD-in bağırsağının selikli qişasında güclənmiş iltihabın siqnalların balansının pozulmasına cavab olaraq inkişaf edir, nəticədə bağırsaq selikli qişası zədələnir. Hazırkı dövrə qədər bu ağır xəstəliyin “qızıl” markeri və ya prediktoru mövcud deyil. Diaqnoz dinamikada qiymətləndirilən bir sıra kliniki və laborator əlamətlərə görə formalaşır [6].

Klinik praktikada ən önəmli məsələ NEK-in erkən və dəqiq identifikasiyasıdır. Buna görə elə markerlər tətbiq edilməlidir ki, bu patologiyaya klinik əlamətlər biruzə verənə və/ və ya bu zədələnmə özünü rentgenoloji biruzə verənə kimi xəstəliyi tanımağa imkan versin. NEK-dən əziyyət çəkən körpələrin laborator analizlərində bir neçə qanunauyğunluqlar mövcuddur: leykopeniya, trombositopeniya, metabolik asidoz, qlükozanın labilliyi, CRZ və kalprotektinin səviyyəsinin yüksəlməsi [7].

Bağırsaq epitelində iltihabi prosesin aktivliyini müəyyənləşdirən markerlər çoxdur və hazırda bu istiqamətdə çoxsaylı tədqiqatlar aparılmaqdadır. Bu markerlərdən bir qrupu artıq randomizə olunmuş tədqiqatların nəticəsi olaraq klinik təcrübədə tətbiq olunmağa başlamışdır. Məsələn, NEK inkişafı zamanı prosesin ağırlıq dərəcəsini qiymətləndirmək üçün antimikrob peptidlərin və ya kalprotektin kimi bioloji aktiv maddələrin klinik-diaqnostik əhəmiyyəti geniş müzakirə olunmaqdadır. Lakin VƏD-lərdə NEK inkişafının erkən diaqnostik meyarlarının axtarılması proqnostik baxımdan daha böyük əhəmiyyət kəsb edir. Bu baxımdan son illər iltihabın aktivlik markeri olan S100A12 proteinin tədqiqi diqqəti cəlb edir. Alarınlar ailəsinə aid olunan S100A12 zülalı (alternativ adı kalqranulin-C, EN-RAGE-irəliləmiş qlikasiyanın son məhsullarının reseptoru) nəcisdə aşkar olunur, sink və misi özünə birləşdirir və anadangəlmə immun hüceyrələrdə (makrofaqlar və neytrofillər) geniş yayılıb. S100A12 iltihabın aktivliyə malikdir və iltihabın açar iştirakçısı hesab olunur [8].

S100A12 xemotaktik molekula rolunu oynayaraq monositlərin və tosqun hüceyrələrin iltihab ocağına cəlb olunmasını sürətləndirir, immun funksiyaların zəifləməsinə səbəb olmaqla sellülar zədələnmənin molekulyar əsasını təşkil edir. Bu protein NEK patogenezində iştirak edən iltihabönü sitokinlərin sekresiyasını tənzim edir. S100A12 həm də monositlər və ya epitel hüceyrələrində iltihabi prosesin aktivləşməsinə təkan verən RAGE reseptorları üçün əsas liqandır [8]. Endotel hüceyrələrdə, mononuklear faqositlərdə və limfositlərdə S100A12 zülalların hüceyrə RAGE ilə qarşılıqlı təsiri hüceyrənin aktivliyini artırır, iltihabönü açar mediatorlar əmələ gəlir. Sekresiya olunandan sonra S100A12 zülalı antimikrob və sitokinəbənzər aktivlik göstərərək iltihabönü siqnalları bir neçə yollarla ötürülür. S100A12 zülalları TLR4 yolu ilə ötürülərək monositləri aktivləşdirir. S100A12-nin köməyi ilə TLR4 siqnallarının ötürülməsinin aktivləşməsi, monositlərin aktivləşməsinə və miqrasiyasının güclənməsinə, bu da İL- β , İL-6 və İL-8 kimi iltihabönü sitokinlərin aktivləşməsinə gətirib çıxarır. Maraqlıdır ki, TLR4-ün blokatorunun yeridilməsi S100A12-nin aktivləşməsi nəticəsində monositlərin miqrasiyasını təxirə salır. Beləliklə, S100A12 aktivləşmiş neytrofillər tərəfindən hazırlanır və özü iltihabönü mediator kimi təsir edir, bununla da qastrointestinal iltihabın diaqnostikası və müalicəyə nəzarət markeri kimi istifadə oluna bilər [9].

Tədqiqatlar göstərir ki, iltihab əleyhinə müalicədən fekal S100A12 zülallarının səviyyəsi azalır. Deməli bu marker uzun müddətli müalicə zamanı orqanizmin medikamentoz müalicəyə cavab reaksiyasını və klinik əlamətlərə dinamik nəzarəti özündə əks etdirir [10].

Tədqiqatın məqsədi NEK zamanı vaxtından əvvəl doğulan yenidoğulanlarda S100A12-nin erkən diaqnostik və proqnostik marker kimi qiymətləndirilməsi olmuşdur.

Material və metodlar. Tədqiqatın klinik hissəsi Bakı şəhəri, ETPİ-nun "Yenidoğulmuşların anesteziologiya, reanimasiya və intensiv terapiya" şöbəsində və "Vaxtından əvvəl doğulmuşların patologiyası" şöbəsində icra olunmuşdur. Tədqiqat protokolu Azərbaycan Tibb Universitetinin etika komitəsi tərəfindən təsdiq edilmişdir.

Tədqiqata hestasiya yaşı 25-37 həftə olan 100 VƏD körpə daxil edilmişdir. Qarşıya qoyulmuş məqsədi həll etmək üçün ETPİ-nun müvafiq şöbələrində müalicə alan 69 NEK-li xəstə uşaq müayinə olunmuşdur (əsas qrup). Nəzarət qrupuna daxil edilmiş şərti sağlam 31 körpə 7 saylı doğum evində müayinə olunmuşdur. Əsas və nəzarət qrupu öz növbəsində 2 yarım qrupa bölünmüşdür: I qrup kütləsi 1500 q-dan az olan əsas qrup-25 xəstə, II qrup kütləsi 1500 q-dan çox olan əsas qrup-44 xəstə, III a qrupu kütləsi 1500 q-dan az olan nəzarət qrupu-9 yenidoğulan, III b qrupu kütləsi 1500 q-dan çox olan nəzarət qrupu-22 yenidoğulan.

S100A12 zülalı ETPİ-nun serolji laboratoriyasında 100 körpənin nəcis nümunələrində immunferment analizi (İFA, ELİSA) ilə, HUMAN S100A12 ELİSA (Bio Vendor) reaktivinin istifadəsi ilə icra olunmuşdur.

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri variasiya və dispersiya, üsullarının tətbiqi ilə IBM Statistics SPSS-26 statistik proqramında aparılmışdır.

Tədqiqatın nəticələri. Bütün müayinə olunan yenidoğulanlarda antropometrik göstəricilər (kütlə, boy) və hestasiya yaşı təhlil olunub. Körpələrin antropometrik göstəriciləri I və III a qruplarında müvafiq olaraq aşağıdakı kimi olmuşdur: hestasiya yaşı- $33,7 \pm 0,3$ və $34,6 \pm 0,4$ həftə aralığında, bədən kütləsi- $1988,9 \pm 44,1$ və $2098 \pm 67,8$ qram, boyu- $43,2 \pm 0,3$ və $44,4 \pm 0,5$ sm., II və III b qrupunda müvafiq olaraq aşağıdakı kimi olmuşdur: hestasiya yaşı- $30,4 \pm 0,6$ və $30,8 \pm 0,8$ həftə aralığında, bədən kütləsi- $1109,2 \pm 47,4$ və $1188,9 \pm 80,7$ qram, boyu- $37,0 \pm 0,6$ və $37,7 \pm 1,3$ sm olmuşdur.

Cinslərə görə müqayisə apardıqda körpələrdən 45 nəfəri (45 %) qız, 55 nəfəri (55 %) oğlan olmuşdur. NEK qrupunda oğlan 31 (44,9%), qız 38 (55,1%) nəfər, nəzarət qrupunda oğlan 14 (45,1%), qız 17 (54,9%) nəfər olmuşdur. Bu göstəricilər arasında statistik dürüst fərq müəyyən olunmamışdır.

Hamiləlik təbii yolla 48 anada (48%), keysəriyyə əməliyyatı vasitəsilə 52 anada (52%) başa çatmışdır. Anaların yaşı I və III a qrupunda müvafiq olaraq $28,7 \pm 1,3$ və $28,6 \pm 1,9$ yaş olmuşdur. Bu qruplarda müvafiq olaraq anaların 19 (76,0%) və 9-da (100%) hamiləlik toksikoz, 21 (84,0%) və 9-da (100%) anemiya fonunda keçmişdir. Hamiləlik zamanı müvafiq olaraq 2 (8%) və 1 (11,1%) nəfərdə ginekoloji xəstəliklər qeyd olunmuşdur. Hazırki hamiləlikdə düşük təhlükəsi I və III a qrupunda müvafiq olaraq 9 (36,0%) və 4 (44,4%) anada qeyd olunmuş, 5 (20,0%) və 3 (33,3%) uşaq eksrakorporal mayalanma nəticəsində dünyaya gəlmişdir. II və III b qrupunda anaların yaşı müvafiq olaraq $28,6 \pm 1,1$ və $29,2 \pm 0,9$ yaş olmuşdur. Bu qruplarda müvafiq olaraq anaların 41 (93,2%) və 22-də (100%) hamiləlik toksikoz, 42 (95,5%) və 19-da (86,4%) anemiya fonunda keçmişdir. Hamiləlik zamanı II qrupda anaların 2-də (4,5%) ginekoloji xəstəlik qeyd olunmuş, III b qrupunda qeyd olunmamışdır. Hazırki hamiləlikdə düşük təhlükəsi II və III b qrupunda müvafiq olaraq 10 (22,7%) və 5 (22,7%) nəfərdə qeyd olunmuşdur, 6 (13,6%) və 2 (9,1%) uşaq eksrakorporal mayalanma nəticəsində dünyaya gəlmişdir.

Stasionara qəbul olunanda əsas qrupdan olan körpələrin ümumi vəziyyəti qiymətləndirilmişdir. I qrupda 2 (8,0%) uşağın vəziyyəti ağır, 21 (84,0%) uşağın hədsiz ağır, 2 (8,0%) uşağın preaqonal kimi qiymətləndirilmişdir. II qrupda 15 (34,1%) uşağın vəziyyəti ağır, 5 (11,4%) uşağın çox ağır, 22 (50,0%) uşağın hədsiz ağır, 2 (4,5%) uşağın preaqonal olmuşdur.

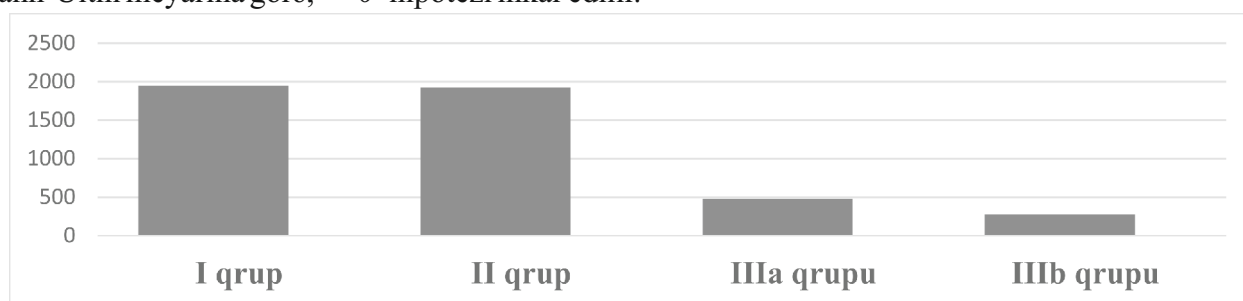
Əldə edilmiş nəticələr 1 sayılı cədvəl və 1 sayılı qrafikdə əks olunmuşdur. Nəticələrə əsasən NEK təsadüf edən uşaqlarda həyatın ilk sutkalarından başlayaraq bu iltihab markerinin səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuş (I qrupda 4 dəfə və II qrupda 6,9 dəfə) və nəzarət qrupuna daxil olan uşaqlardakı göstəricilərdən statistik dürüst fərqlənmişdir ($p < 0.001$). Belə ki, I və IIIa qrupuna daxil olan körpələrdə $1945,6 \pm 80$ ng/ml (1105-2522) və $478,8 \pm 128,1$ ng/ml (112-1262), II və IIIb qrupuna daxil olan körpələrdə müvafiq olaraq $1924 \pm 67,3$ ng/ml (74-2618) və $276,8 \pm 46,0$ ng/ml (105-921) olmuşdur.

Cədvəl 1.

Tədqiqat qrupları arasında S100A12-nin nəticələri.

Göstərici	Q	N	M \pm m	P _F	P _U	Q	N	M \pm m	P _F	P _U
S100A12 (ng/ml)	I	25	1945,6 \pm 80 (1105-2522)	<0,001*	<0,001*	II	44	1924 \pm 67,3 (74-2618)	<0,001*	<0,001*
	IIIa	9	478,8 \pm 128,1 (112-1262)			IIIb	22	276,8 \pm 46,0 (105-921)		

Qeyd: yarımqrupların göstəriciləri arasında fərqin statistik dürüslüyü: P_F- Fisher meyarına görə, P_U- Mann-Uitni meyarına görə, * - "0" hipotezi inkar edilir.



NEK-in müxtəlif mərhələlərində olan körpələrdə S100A12 səviyyəsi cədvəl 2-də müqayisəli təhlil olunmuşdur. Məlum olmuşdur ki, S100A12-nin səviyyəsi I mərhələdə $1993,9 \pm 52,6$ ng/ml; II mərhələdə $1720,6 \pm 86,6$ ng/ml; III mərhələdə $1924,4 \pm 177,2$ ng/ml olmuş və bu göstəriciyə görə mərhələlər arasında statistik fərq aşkar edilmişdir ($p < 0,05$).

Cədvəl 2.

NEK-in müxtəlif mərhələlərində S100A12 səviyyəsinin müqayisəli təhlili.

Göstərici	Mərhələ	N	M	\pm m	Min	Max	P _F	PH
S100A12 (ng/ml)	I mərhələ	43	1720,6	86,6	1105	2214	0,146	0,038*
	II mərhələ	12	1924,4	177,2	74	2524		
	III mərhələ	14	1993,9	52,6	1105	2618		
S100A12 (ng/ml) dinamika	I mərhələ	4	1373,3	84,4	1161	1516	0,138	0,049*
	II mərhələ	4	1137,8	53,1	1004	1235		
	III mərhələ	2	1743,5	207,5	1536	1951		

Qeyd: NEK-in mərhələlərinin göstəriciləri arasında fərqin statistik dürüslüyü:

P_F- Fisher meyarına görə, P_H-Kruskal-Wallis meyarına görə. * - "0" hipotezi inkar edilir.

- S100A12-nin səviyyəsində dinamikada azalma müşahidə edilmişdir. Belə ki, aparılan müalicə nəticəsində NEK-in I və II mərhələsində olan xəstələrin S100A12 göstəriciləri dinamikada 1 həftə sonra əvvəl-ki göstəricilərlə müqayisədə dürüst olaraq azalmış ($p < 0,05$), lakin III mərhələdə olan xəstələrdə bu göstəriciləri yüksək olaraq qalmışdır ($p < 0,05$).

Müzakirə. Araşdırma nəticəsində belə qənaətə gəlmək olur ki, S100A12 NEK diaqnostikasında çox mühüm diaqnostik əhəmiyyətə malik olan göstəricidir, belə ki, NEK inkişaf edən uşaqlarda həssas markerlərdən biri olaraq bağırsaqlarda iltihabi prosesin öncədən proqnozlaşdırılmasında istifadə edilə bilər. S100A12-nin aktivləşməsi iltihabönü immun signalı və iltihaba cavab reaksiyasının artmasına səbəb olur və qeyri-invaziv bir muayinə üsulu olduğu üçün NEK-in erkən diaqnostikasında müvəffəqiyyətlə istifadə oluna bilər.

S100A12-nin səviyyəsi NEK olan uşaqlarda xəstəliyin ilk günlərindən yüksək olmuş, mərhələlər arasında statistik dürüst fərq aşkar edilmişdir ($P < 0.05$). Aparılan müalicə nəticəsində I və II mərhələrdə S100A12 azalsa da NEK-in III mərhələsində olan xəstələrdə digər mərhələlərlə müqayisədə yüksək qalmaqda davam etmişdir, xəstəliyin qeyri-qənaətbəxş gedişi fəsadlarla müşayiət olunmuşdur. Deməli S100A12 proteini VƏD-da NEK zamanı iltihabın qalığı aktivliyini əks etdirən həssas markerdir. Müalicənin effektivliyinə nəzarət üçün istifadə oluna bilər.

Beləliklə, hazırki dövrdə klinik praktikada ən önəmli məsələlərdən biri NEK-in erkən və dəqiq identifikasiyasıdır. Diaqnoz klinik və laborator əlamətlərə görə qoyulur. Neonatal praktikada qeyri-invaziv biomarker kimi S100A12 proteininə önəm verilir. Çoxsaylı tədqiqatların nəticələrinə görə S100A12 iltihabönü aktivliyə malikdir, siqnalları TLR-4 yolu ilə ötürərək iltihabönü sitokinlərin aktivləşməsi və NEK-in inkişafına səbəb olur, həmçinin iltihab əleyhinə müalicədən səviyyəsi azalır. Deməli, S100A12 NEK-in patogenezinə diaqnostik və proqnostik əhəmiyyət daşıyır.

ƏDƏBİYYAT:

1. İbrahim Deger, Sabahattin Ertuğrul, İlyas Yolbaş. Prematüre Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit ve Mortalite İlişkinin Değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg* 29(1): 108-113, 2022 DOI: 10.5505/vtd.2022.48343
2. Черненко Ю.В., Позгалева Н.В., Папина О.С. Роль биомаркеров в ранней диагностике воспалительных заболеваний кишечника у новорожденных. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017; 13 (2):256-259.
3. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med* (Maywood). 2020 Jan;245(2):85-95. doi: 10.1177/1535370219891971.
4. Pengjun SU; Gengfeng JI; Qi QIAO; Zhibo ZHANG. Clinical characteristics of necrotizing enterocolitis in premature twins *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*; (24): 1484-1487, 2021.
5. Duchon J, Barbian ME, Denning PW. Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2021 Jun; 48(2): 229-250. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.002. PMID: 34030811.
6. Knell J, Han SM, Jaksic T, Modi BP. Current Status of Necrotizing Enterocolitis. *Curr Probl Surg*. 2019 Jan;56(1):11-38. doi: 10.1067/j.cpsurg.2018.11.005. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30691547.
7. Шишкина Т.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Кучеров Ю.И., Рехвиашвили М.Г. С-реактивный белок, прокальцитонин и сывороточный кальпротектин при некротическом энтероколите у недоношенных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19 (4): 217-222. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19 (4)-217-222
8. Carvalho A, Lu J, Francis JD, Moore RE, Haley KP, Doster RS, Townsend SD, Johnson JG, Damo SM, Gaddy JA. S100A12 in Digestive Diseases and Health: A Scoping Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2020 Feb 26;2020:2868373. doi: 10.1155/2020/2868373. PMID: 32184815; PMCID: PMC7061133.
9. Chiou J.W., Fu B., Chou R.H., Yu C. Blocking the Interactions between Calcium-Bound S100A12 Protein and the V Domain of RAGE Using Tranilast. *PLoS One*. – 2016. – Vol.11, N9. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162000>
10. Fengming Yi, Long Feng, Jianbing Wu. Evaluation of fecal protein S100A12 in patients with inflammatory bowel disease. *Medical Express/ Sao Paulo*, online 2017 4(3). <http://dx.doi.org/10.5935/MedicalExpress.2017.03.03>