

Necrotizing Enterocolitis: Synbiotics, Probiotics, and Prebiotics Prevention

Zirly Vera Aziri^{1*} & Carolina Janicca Winda Manafe¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Indonesia

Article History

Received : Agustus 28th, 2024

Revised : September 19th, 2024

Accepted : October 01th, 2024

*Corresponding Author: **Zirly**

Vera Aziri, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Indonesia

Email:

zeroeffort09@gmail.com

Abstract: Necrotizing Enterocolitis (NEC) or intestinal inflammation is a gastrointestinal disease that is the leading cause of death among infants. NEC is often diagnosed late due to its non-specific signs and symptoms, resulting in increased mortality and morbidity. The purpose of this paper is to explain the mechanisms of how synbiotics, probiotics, and prebiotics contribute to the prevention of NEC. Several randomized trials and observational studies have identified various factors associated with NEC. However, the causality of many of these factors remains unclear and may involve different etiological mechanisms. Prevention of NEC can be achieved through the administration of synbiotics, probiotics, and prebiotics. According to previous research, the administration of synbiotics, probiotics, and prebiotics has significant potential and benefits in preventing NEC. The data sources were obtained by conducting an online search through library databases, including PubMed, ProQuest, ScienceDirect, MDPI, and Google Scholar. According to previous research, the administration of synbiotics, probiotics, and prebiotics has significant potential and benefits in preventing NEC. This paper summarizes the current etiology, risk factors and synbiotics, probiotics, and prebiotics Prevention of Necrotizing Enterocolitis.

Keywords: Necrotizing enterocolitis, synbiotics, probiotics, prebiotics.

Pendahuluan

Perbaikan dalam unit perawatan intensif neonatal telah secara signifikan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup bayi prematur, terutama yang memiliki berat badan sangat rendah, yang berisiko tinggi mengalami *necrotizing enterocolitis* (NEC) (Federici and De Biagi, 2019). Meskipun jumlah kasusnya berbeda-beda di setiap unit perawatan intensif neonatal, rata-rata 7% bayi dengan berat 500–1500 gram mengalami NEC (Ou et al., 2020). NEC adalah penyakit usus yang sangat serius yang dapat menyebabkan infeksi darah, kegagalan organ, sindrom usus pendek, serta memerlukan nutrisi melalui infus dalam jangka panjang, yang kemudian dapat merusak hati dan bahkan menyebabkan kematian (Markel et al., 2020).

NEC adalah penyakit mengancam jiwa yang terutama mempengaruhi bayi prematur

dengan berat lahir sangat rendah. NEC pada bayi prematur disertai dengan tingkat mortalitas dan morbiditas yang sangat tinggi (Bellodas Sanchez and Kadrofske, 2019; Patel et al., 2020; Kaplina et al., 2023). NEC adalah penyakit pada bayi yang terutama mempengaruhi bayi prematur dengan berat lahir kurang dari 1500g (De Fazio et al., 2021). Terlepas dari kemajuan penelitian yang sedang berlangsung dalam perawatan neonatal, tingkat mortalitas dan morbiditas masih tetap tinggi, terutama pada bayi yang memiliki komorbid lainnya (Alganabi et al., 2019).

Angka mortalitas dilaporkan berkisar antara 15% hingga 45% (Duess et al., 2023). Dalam beberapa dekade terakhir ini telah dilakukan berbagai usaha untuk menemukan terapi yang sesuai menunjukkan perlunya studi lebih lanjut mengenai penyakit ini (Lopez et al., 2023). NEC sering terlambat didiagnosis

sehingga menyebabkan mortalitas dan morbiditas meningkat karena tanda dan gejalanya yang tidak khas (Kaban *et al.*, 2022). NEC merupakan penyakit dengan spektrum manifestasi yang bervariasi mulai dari keluhan ringan, hingga parah, seperti nekrosis usus transmural dan perforasi, yang dapat mempengaruhi usus dengan panjang yang bervariasi bahkan dapat mencakup keseluruhan usus (NEC totalis) (Bazacliu and Neu, 2019; Sharif *et al.*, 2023).

Bahan dan Metode

Metode

Metode yang digunakan dalam *literature review* ini adalah *narrative review*. *Narrative review* adalah suatu metode yang biasa digunakan dalam membuat *literature review* yang bersifat deskriptif dan subjektif, yang mana penulis memiliki kebebasan dalam memilih dan menyusun literatur yang dianggap relevan untuk menjelaskan atau mengembangkan pemahaman tentang suatu topik. Pada *literature review* ini pembahasan akan dibagi menjadi beberapa sub bagian. *Literature review* ini dibuat dengan melakukan penelusuran literatur mengenai *necrotizing enterocolitis* dari basis data online, termasuk PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, MDPI dan ProQuest. Penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan kombinasi dari kata kunci *necrotizing enterocolitis*, *etiology of necrotizing enterocolitis*, *risk factors of necrotizing enterocolitis*, *synbiotics prevention of necrotizing enterocolitis*, *probiotics prevention of necrotizing enterocolitis*, *prebiotics prevention of necrotizing enterocolitis*.

Hasil dan Pembahasan

Etiologi

Bayi prematur memiliki sistem pencernaannya belum berkembang dengan sempurna sehingga meningkatkan risiko inflamasi pada usus yang mengakibatkan kerusakan dan kematian sel hingga nekrosis usus besar (Wu *et al.*, 2022). Beberapa percobaan acak dan studi observasional telah mengidentifikasi berbagai faktor yang terkait dengan NEC efek sebab akibat dari banyak faktor ini tidak jelas. NEC adalah penyakit

multifaktorial, sehingga kemungkinan ada beberapa mekanisme etiologi berbeda yang menyebabkan penyakit umum akhir fenotipe, dengan peradangan usus merupakan tema sentral umum dalam patogenesis NEC (Meister *et al.*, 2020; Rose *et al.*, 2020).

Faktor risiko

NEC biasanya terjadi antara minggu kedua dan ketiga pasca persalinan. Kelahiran prematur, berat badan lahir rendah dan pemberian susu formula diidentifikasi sebagai faktor risiko utama (Martinez *et al.*, 2022). Pada bayi prematur, sistem pencernaannya belum berkembang dengan sempurna sehingga meningkatkan risiko inflamasi yang berujung pada invasi bakteri sehingga mengakibatkan kerusakan dan kematian sel hingga nekrosis usus besar (de Kroon *et al.*, 2022). Secara khusus, bayi yang lahir prematur lebih besar kemungkinannya mengalami NEC jika mereka memiliki faktor risiko lainnya seperti retardasi pertumbuhan intrauterin, polisitemia vera, hipoglikemia, sepsis, diabetes gestasional dan bayi yang dilahirkan dari ibu dengan amnionitis. Hampir 70% dari kasus ini terjadi pada bayi prematur yang lahir sebelum usia kehamilan 36 minggu. NEC dapat mempengaruhi 2-5% dari semua bayi prematur dan merupakan penyebab hampir 8% dari semua penerimaan *neonatal intensive care unit* (NICU) (Kaplina *et al.*, 2023; Su *et al.*, 2023)

Pencegahan

Sinbiotik

Sinbiotik menjadi terapi profilaksis yang menjanjikan karena kemampuannya dalam menjaga flora normal di saluran pencernaan pada bayi prematur. Terapi sinbiotik oral tidak hanya menurunkan insiden NEC pada kelahiran prematur tetapi juga angka mortalitas dan tingkat keparahan NEC. Istilah sinbiotik didefinisikan sebagai gabungan probiotik dan prebiotik yang bekerja sama dalam menjaga kesehatan saluran pencernaan. Probiotik seperti *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus* dan *Streptococcus thermophiles* adalah mikroorganisme komensal yang berkolonisasi dan memodulasi mikrobiota di usus manusia untuk menyediakan pertahanan tubuh dalam jumlah yang cukup. Prebiotik merujuk pada nutrien tidak tercerna yang

membantu pertumbuhan dan aktivitas mikroorganisme komensal di dalam saluran cerna, contohnya polisakarida dan oligosakarida yang ditemui di ASI (Pk and Nanda R, 2016).

Beberapa temuan dari studi RCT, menunjukkan terapi sinbiotik, seperti kombinasi *B. lactis* + *inulin*, *PREPRO HS®*—*L. acidophilus*, *B. longum*, *L. rhamnosus*, *L. plantaris*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *B. infantis*, dan *B. breve* + FOS, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *B. animalis* + FOS dan GOS, LGG + *lactoferrin* pada bayi dengan penyakit jantung bawaan dan berat badan lahir 700-2000gr menurunkan insidensi NEC (Murphy *et al.*, 2021).

Probiotik

Beberapa cara kerja probiotik guna menjaga kesehatan saluran pencernaan, diantaranya:

1. Mengurangi permeabilitas *barrier* usus. Probiotik menyebabkan penurunan jumlah organisme patogen yang dapat melekat pada sel dan perbaikan integritas *barrier* usus. Bakteri mengurangi permeabilitas usus dengan regulasi protein *tight junction* (*claudin 4* dan *occluding*) dan mencegah translokasi patogen. Selain itu, probiotik juga memiliki efek antiapoptosis dan sitoprotektif bagi usus neonatus (Sajankila *et al.*, 2023). *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, dan *Streptococcus thermophilus* berikatan dengan sel dan meningkatkan sekresi mukus yang menjadi *barrier* dan membantu menghilangkan bakteri dengan menginduksi ekspresi gen mucin, MUC-2 dan MUC-3. Selain itu, semakin banyak sel yang berikatan dengan probiotik akan mengurangi potensi perlekatan dengan bakteri patogen sehingga mengurangi sitokin proinflamasi (Pk and Nanda R, 2016). Uji tikus dengan probiotik *L. reuteri*, dan *Bifidobacterium spp* (*B. fragilis* dan *B. infantis*) menunjukkan penurunan insidensi NEC, derajat keparahan kerusakan dan produksi sitokin inflamasi (Sajankila *et al.*, 2023).
2. Menghambat kolonisasi mikro- organisme patogenik dan menjaga keseimbangan mikroflora usus. Probiotik mensekresi molekul antibiotik dan menurunkan proliferasi organisme patogen dengan

mencegah perlekatan bakteri patogen. Selain itu, probiotik memodulasi produksi IgA dengan menstimulasi peningkatan jumlah sel plasma IgA yang berperan sebagai tameng dari bakteri dan virus (Tripathy and Nanda 2016).

3. Menurunkan angka apoptosis sel. Probiotik memiliki DNA bakteri, CpGDNA yang dikenali oleh TLR-9 (*Toll-like receptors*) sehingga menghambat pesinyalan reseptor TLR4 yang merupakan faktor predisposisi terjadinya NEC. Penghambatan reseptor TLR4 dengan berinteraksi dengan TLR-9 menurunkan produksi sitokin inflamasi dan meningkatkan sel T *regulator*. Hasilnya, terjadi penurunan apoptosis enterosit dan produksi sitokin (Sajankila *et al.*, 2023). Probiotik *Bifidobacterium bifidum* menurunkan apoptosis enterosit dengan meningkatkan regulasi TLR-2. Hal ini menunjukkan efek proteksi bergantung pada *strain* probiotik dan spesies bakteri yang sama. Asamnya produk akhir metabolisme *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* menurunkan pH saluran cerna sehingga mencegah organisme patogen tumbuh (Pk and Nanda R, 2016).
4. Menurunkan intensitas peradangan di saluran intestinal. Bakteri probiotik memproduksi senyawa antimikroba, contohnya *L. reuteri* menghasilkan senyawa reuterin yang menghambat resistensi bakteri terhadap stress oksidatif. Probiotik juga memetabolisme *tryptophan* untuk menghasilkan metabolit bakteri yang berguna menurunkan keberadaan makrofag proinflamasi, meningkatkan populasi makrofag antiinflamasi dan sel T *regulator* (Sajankila *et al.*, 2023)

Probiotik diberikan pada populasi berisiko tinggi, yaitu bayi dengan berat badan lahir sangat rendah (<1000 gram) dan bayi prematur. Akan tetapi, pada tahun 2021, *The American Academy of Pediatrics* memutuskan untuk tidak mendukung penggunaan probiotik secara luas pada neonatus prematur terutama dengan berat lahir < 1000g. Bentuk sediaan probiotik dapat berupa *strain* tunggal, contohnya *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *B. infantis*, dan *S. thermophilus* ataupun multispecies, seperti *ABC Dophilus* (*B. infantis* + *B. lactis* +

Streptococcus thermophilus), Inflanor (*L. acidophilus* + *Bifidobacterium spp.*), Labinic (*L. acidophilus* + *B. bifidum* + *B. infantis*), BB536-LGG (*B. longum* BB536 + *L. rhamnosus* GG). Penurunan insidensi NEC derajat 2 dan 3 dan angka mortalitas hanya terjadi pada neonatus yang mendapatkan terapi multispecies (Handoyo, 2018; Sajankila et al., 2023).

Pemberian probiotik dilakukan saat pertama kali menyusui atau setelah neonatus berusia 48 jam selama paling sedikit 14 hari dengan frekuensi pemberian bervariasi (1x24 jam atau 2x24 jam). Terapi dihentikan setelah pasien keluar dari rumah sakit dan 28 hari setelah lahir. Berdasarkan studi-studi terdahulu, dosis probiotik yang diberikan bervariasi dari 0.1×10^9 hingga 50×10^9 colony-forming units (CFU) tergantung strain probiotik (Handoyo, 2018; Murphy et al., 2021). Sejauh ini, dilaporkan peningkatan konsumsi probiotik, terutama *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria* jarang meningkatkan risiko infeksi oportunistik penggunaannya dengan perkiraan persentase 0.05%-0.4% kasus (Handoyo, 2018).

Penelitian lebih lanjut masih perlu dilakukan untuk memahami peran probiotik dalam pencegahan NEC, mengidentifikasi populasi yang direkomendasikan dalam penggunaan probiotik dan menentukan jenis probiotik mana yang lebih disarankan dan mengonfirmasi dosis dan durasi terapi terbaik. Panduan-panduan dari WHO, *The European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN), *The American Gastroenterological Association* (AGA), dan *The American Academy of Pediatrics* (AAP) untuk tatalaksana bayi prematur dan BBLR belum mencantumkan rekomendasi tipe, formulasi, dosis, waktu atau durasi penggunaan probiotik sehingga belum ada dosis dan durasi terapi yang pasti (Beghetti et al., 2021; Murphy et al., 2021).

ESPGHAN tidak merekomendasikan penggunaan protein dengan strain yang memproduksi D-laktat seperti *L. reuteri DSM17938* atau *L. acidophilus NCO1748* karena risiko keamanan yang belum pasti pada bayi premature (Beghetti et al., 2021). Selain itu, ESPGHAN tidak menyetujui penggunaan probiotik yang mengandung plasmid karena memiliki gen resistensi antibiotik yang dapat ditransfer. ESPGHAN merekomendasikan

penggunaan *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 atau kombinasi *B. lactis* BB-12, *B. infantis* BB-02, dan *S. thermophilus* TH-4 berdasarkan efektivitas dan keamanan. AGA tahun 2020 merekomendasikan probiotik pada neonatus < 37 minggu usia kehamilan dan berat badan lahir rendah (BBLR) meski terdapat keberagaman yang signifikan antara strain yang diteliti. AAP di tahun 2021 belum menyetujui penggunaan probiotik rutin pada neonatus prematur, khususnya pada BBLR < 1000 g untuk terapi pencegahan NEC karena keamanan, kualitas, dosis dan durasi yang belum pasti (Beghetti et al., 2021; Murphy et al., 2021).

Prebiotik

Kerja prebiotik adalah dengan merubah kolonisasi mikroba usus dan menstimulasi pertumbuhan dan aktivitas mikroba usus. Prebiotik yang difermentasi oleh bakteri komensal, seperti *Bifidobacteria* dan *Lactobacillus* menghasilkan asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acids* (SCFAs) seperti butirat, asetat dan propionat. SCFAs menjadi sumber energi sel epitel intestinal, memodulasi imunitas intestinal dengan memengaruhi ekspresi gen sitokin antiinflamasi sel epitel dan mengubah ekspresi sitokin epitelial, meningkatkan fungsi *barrier* usus dengan aktivasi TLR-2 dan claudin-3 *tight junction* dan menghambat perlekatan bakteri patogenik serta memodulasi pertumbuhan mikroba komensal (Johnson-Henry et al., 2016).

Contoh prebiotik adalah galaktooligosakarida (GOSs) yang ditemukan di ASI dan fruktooligosakarida (FOSs) yang terdapat di makanan seperti asparagus, daun bawang dan bawang. GOSs yang terdapat di ASI menstimulasi pertumbuhan *Bifidobacteria* dan bakteri yang memproduksi asam laktat. Kombinasi prebiotik, seperti Oligofruktosa dan FOS atau GOS dan FOS menstimulasi pertumbuhan mikrobiota pada neonatus yang diberi ASI (Johnson-Henry et al., 2016).

Kesimpulan

NEC salah satu penyebab kematian tertinggi pada bayi prematur. Sinbiotik, probiotik, dan prebiotik memiliki peran penting dalam pencegahan NEC pada bayi prematur. Sinbiotik, yang merupakan kombinasi dari probiotik dan prebiotik, terbukti efektif dalam

menurunkan insiden dan tingkat keparahan NEC serta mortalitas pada bayi prematur dengan menjaga flora normal di saluran pencernaan. Probiotik, melalui mekanisme seperti mengurangi permeabilitas barrier usus, menghambat kolonisasi mikroorganisme patogenik, menurunkan apoptosis sel, dan mengurangi peradangan, efektif dalam mencegah NEC, terutama pada neonatus yang menerima terapi multispecies probiotik. Prebiotik mendukung pertumbuhan dan aktivitas mikroba komensal, menghasilkan SCFAs yang meningkatkan fungsi barrier usus dan menghambat bakteri patogenik, dengan contoh prebiotik seperti GOSs dan FOSs yang menstimulasi pertumbuhan mikrobiota pada neonatus yang diberi ASI. Meskipun bukti menunjukkan potensi manfaat besar dari penggunaan sinbiotik, probiotik, dan prebiotik dalam pencegahan NEC, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk menentukan jenis, dosis, dan durasi terbaik dari terapi ini untuk memastikan efektivitas dan keamanannya.

Ucapan Terima Kasih

Saya mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan *literature review* ini. Saya juga berterima kasih kepada rekan-rekan sejawat dan teman-teman yang telah memberikan masukan berharga dan dorongan semangat. Semoga hasil dari *literature review* ini dapat memberikan kontribusi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan penelitian di bidang ilmu kesehatan dan kedokteran.

Referensi

- Alganabi, M., Lee, C., Bindi, E., Li, B., & Pierro, A. (2019) 'Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis [version 1; referees: 2 approved]', *F1000Research*. F1000 Research Ltd. Available at: <https://doi.org/10.12688/f1000research.17228.1>.
- Bazacliu, C. and Neu, J. (2019) 'Necrotizing Enterocolitis: Long Term Complications', *Current Pediatric Reviews*, 15(2), pp. 115–124. Available at: <https://doi.org/10.2174/1573396315666181130144925>.
- Beghetti, I., Panizza, D., Lenzi, J., Gori, D., Martini, S., Corvaglia, L., & Aceti, A. (2021) 'Probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: A network meta-analysis', *Nutrients*. MDPI AG, pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu13010192>.
- Bellodas Sanchez, J. and Kadrofske, M. (2019) 'Necrotizing enterocolitis', *Neurogastroenterology and Motility*, 31(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/nmo.13569>.
- De Fazio, L., Beghetti, I., Bertuccio, S.N., Marsico, C., Martini, S., Masetti, R., Pession, A., Corvaglia, L., & Aceti, A. (2021) 'Necrotizing enterocolitis: Overview on in vitro models', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms22136761>.
- De Kroon, R. R., de Baat, T., Senger, S., & van Weissenbruch, M. M. (2022). Amniotic fluid: a perspective on promising advances in the prevention and treatment of necrotizing enterocolitis. *Frontiers in pediatrics*, 10, 859805. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.859805>.
- Duess, J. W., Sampah, M. E., Lopez, C. M., Tsuboi, K., Scheese, D. J., Sodhi, C. P., & Hackam, D. J. (2023). Necrotizing enterocolitis, gut microbes, and sepsis. *Gut Microbes*, 15(1), 2221470. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2221470>.
- Federici, S., & De Biagi, L. (2019). Long term outcome of infants with NEC. *Current pediatric reviews*, 15(2), 111-114. <https://doi.org/10.2174/1573396315666181130144925>.
- Handoyo (2018) 'Necrotizing Enterocolitis pada Neonatus Prematur dan Suplementasi Probiotik', *CDK-264*, 45, pp. 391–394.
- Johnson-Henry, K. C., Abrahamsson, T. R., Wu, R. Y., & Sherman, P. M. (2016). Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Advances in nutrition*, 7(5), 928-937. <https://doi.org/10.3945/an.116.012237>.

- Kaban, R.K., Kaban, R., Rohsiswatmo, R., Kautsar A., Sutrisno A. A., Hikmahrachim, H. G., & Hardiyanti, N. (2022) 'Risk factors of necrotizing enterocolitis-related mortality in preterm neonates: a preliminary prospective study', *Paediatr Indonesiana*, 62(3), pp. 186–91. Available at: <https://doi.org/10.14238/pi62.3.2022.186-91>.
- Kaplina, A., Kononova, S., Zaikova, E., Pervunina, T., Petrova, N., & Sitkin, S. (2023). Necrotizing enterocolitis: the role of hypoxia, gut microbiome, and microbial metabolites. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2471. <https://doi.org/10.3390/ijms24032471>.
- Lopez, C. M., Sampah, M. E. S., Duess, J. W., Ishiyama, A., Ahmad, R., Sodhi, C. P., & Hackam, D. J. (2023, February). Models of necrotizing enterocolitis. In *Seminars in perinatology* (Vol. 47, No. 1, p. 151695). WB Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151695>.
- Markel, T. A., Martin, C. A., Chaaban, H., Canvasser, J., Tanner, H., Denchik, H., & Good, M. (2020). New directions in necrotizing enterocolitis with early-stage investigators. *Pediatric research*, 88(Suppl 1), 35-40. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1078-0>.
- Meister, A. L., Doheny, K. K., & Travagli, R. A. (2020). Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Experimental biology and medicine*, 245(2), 85-95. <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>.
- Murphy, K., Ross, R. P., Ryan, C. A., Dempsey, E. M., & Stanton, C. (2021). Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Frontiers in nutrition*, 8, 667188. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.667188>.
- Ou, J., Courtney, C. M., Steinberger, A. E., Tecos, M. E., & Warner, B. W. (2020). Nutrition in necrotizing enterocolitis and following intestinal resection. *Nutrients*, 12(2), 520. <https://doi.org/10.3390/nu12020520>.
- Patel, R. M., Ferguson, J., McElroy, S. J., Khashu, M., & Caplan, M. S. (2020). Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. *Pediatric research*, 88(Suppl 1), 10-15. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1074-4>.
- Tripathy, P.K. and Nanda, R. (2016) 'Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research Necrotizing Enterocolitis: Probiotics, Prebiotics and Synbiotics for Prevention in Preterm Infants', p. 11. Available at: www.pediatricreview.in.
- Rose, A.T., Saroha, V. and Patel, R.M. (2020) 'Transfusion-related Gut Injury and Necrotizing Enterocolitis', *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders, pp. 399–412. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2020.02.002>.
- Sajankila, N., Wala, S. J., Ragan, M. V., Volpe, S. G., Dumbauld, Z., Purayil, N., ... & Besner, G. E. (2023). Current and future methods of probiotic therapy for necrotizing enterocolitis. *Frontiers in pediatrics*, 11, 1120459. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1120459>.
- Sajankila, N., Wala, S. J., Ragan, M. V., Volpe, S. G., Dumbauld, Z., Purayil, N., ... & Besner, G. E. (2023). Current and future methods of probiotic therapy for necrotizing enterocolitis. *Frontiers in pediatrics*, 11, 1120459. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1120459>.
- Sharif, S., Meader, N., Oddie, S. J., Rojas-Reyes, M. X., & McGuire, W. (2020). Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005496.pub6>.
- Su, Y., Xu, R. H., Guo, L. Y., Chen, X. Q., Han, W. X., Ma, J. J., ... & Ren, C. J. (2023). Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a meta-analysis. *Frontiers in pediatrics*, 10, 1079894. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1079894>.

Wu, H., Guo, K., Zhuo, Z., Zeng, R., Luo, Y., Yang, Q., ... & Chen, H. (2022). Current therapy option for necrotizing enterocolitis: Practicalities and

challenge. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 954735.
<https://doi.org/10.3389/fped.2022.954735>.