

Nekrotizirajući enterokolitis – prikaz slučajeva i pregled literature

Marko Bašković¹, Božidar Župančić¹, Andrija Car¹, Stjepan Višnjic¹, Davor Ježek²

Nekrotizirajući enterokolitis je gastrointestinalna bolest novorođenačke dobi opasna za život. Do dana današnjeg patogeneza bolesti nije jasna, ali je prihvaćeno da je multifaktorska. Rizični čimbenici za nastanak ove bolesti su u prvom redu nedonošenost i niska porođajna masa. Bolest se dijagnosticira na temelju kliničke slike upotpunjene radiološkim i laboratorijskim nalazima. Način liječenja ovisi o težini kliničke slike i stadiju bolesti. U većini slučajeva dostatno je simptomsko i antimikrobno liječenje uz praćenje laboratorijskih i radioloških parametara. Novorođenčad s teškim oblikom bolesti i perforacijom crijeva zahtijeva hitno kirurško liječenje. Kako bismo približili ovo stanje, prikazali smo troje pacijenata liječenih u Klinici za dječje bolesti Zagreb u 2016. godini.

Ključne riječi: nekrotizirajući enterokolitis, pneumatoza crijeva, novorođenčad, dječja kirurgija

UVOD

Nekrotizirajući enterokolitis (NEC) jedno je od najčešćih hitnih stanja u novorođenačkoj dobi vezanih za gastrointestinalni sustav (1). Javlja se u jedno do troje djece na 1000 živorođenih, a od ukupno primljenih u jedinice neonatalne intenzivne njege, novorođenčad oboljela od nekrotizirajućeg enterokolitisa čini 1-7,7% (2). Incidencija oboljelih se smanjuje s povećanjem gestacijske dobi i porođajne mase (3). Iako se većina bolesti javlja u prerano rođene novorođenčadi, ipak se 13% javlja i u terminski rođene novorođenčadi (4). Terminski rođena novorođenčad s nekrotizirajućim enterokolitisom obično ima udružene bolesti: kongenitalnu bolest srca, sepsu, konvulzije, hipoglikemiju, gastroshizu, kongenitalnu herpes infekciju, respiratorni distress, policitemiju, razne genetičke poremećaje itd. (5, 6). U posljednjem desetljeću rano prepoznavanje i adekvatno liječenje ovog poremećaja poboljšalo je kliničke ishode, osobito kod nedonoščadi vrlo male porođajne mase (< 1500 g). Unatoč nizu studija patogeneza nekrotizirajućeg enterokolitisa i dalje je predmetom istraživanja. Smatra se da patogenetski lanac počinje ishemijskom ozljedom crijevne sluznice. Kako bismo približili tijek razvoja simptoma i liječenja, pretražili smo bolnički informacijski sustav (BIS) Klinike za dječje bolesti Zagreb prema MKB kodu P77 (Nekrotizirajući enterokolitis u fetusa i novorođenčeta) za 2016. godinu. Te su godine u Klinici za dječje bolesti Zagreb liječena tri pacijenta s ovom patologijom.

PRIKAZ BOLESNIKA

Slučaj 1

Prvi bolesnik kojeg prikazujemo je muško, terminsko, hipotrofično novorođenče, pri porodu mase 2300 g, duljine 49 cm, gestacijske dobi (GD) prema Farru 37 tj., rođeno iz prve trudnoće zdravih i mladih roditelja. Tijek trudnoće bio je uredan do sedmog mjeseca, kad je zbog prijetjećeg prijevremenog porođaja majci preporučeno mirovanje. Brisevi tijekom trudnoće su bili negativni. Porođaj je bio spontan, vaginalan (Apgarin indeks 9/10). Enteralno hranjenje započeto je u dobi od tri sata mliječnom formulom za nedonoščad, što je dijete isprva toleriralo. Tijekom prvog dana života počelo je povraćati, postalo je iritabilno, nezadovoljno, u stolici su se pojavili tračci svježe krvi, trbuh se distendirao te je postao bolno osjetljiv na palpaciju. Obustavljeno je hranjenje, uvedena je nazogastrična sonda, dvojna antibiotska terapija ampicilinom i gentamicinom te je drugoga dana pod sumnjom na ranu novorođenačku sepsu i nekro-

¹ Klinika za dječju kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb, Ulica Vjekoslava Klaića 16, 10 000 Zagreb

² Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet,

Zavod za histologiju i embriologiju, Šalata 3, 10 000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Marko Bašković, dr. med., Klinika za dječju kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb, Ulica Vjekoslava Klaića 16, 10 000 Zagreb,
e-mail: baskovic.marko@gmail.com

Primljeno/Received: 16. 1. 2018., Prihvaćeno/Accepted: 12. 4. 2018.

tizirajući enterokolitis premješten u našu ustanovu. Pri prijmu mu je trbuh bio iznad razine prsnoga koša, palpatorno osjetljiv uz čujnu peristaltiku. Nakon obavljenih osnovnih laboratorijskih pretraga uočena je trombocitopenija ($\text{Trc } 54 \times 10^9/\text{L}$). Rengenogram cijelog tijela bio je uredan. Ultrazvukom abdomena uočene su distendirane vijuge crijeva, no bez pouzdanih znakova nekrotizirajućeg enterokolitisa. Nalazi hemokulture, urina i briseva bili su negativni. Stolica na benzidin je bila pozitivna. Zbrinut je u inkubator uz uključenu djelomičnu parenteralnu prehranu otopinom glukoze i aminokiselina. Uz ampicilin i gentamicin u antibiotsku terapiju uveden je još metronidazol te gastroprotekcija ranitidinom. Upalni parametri su bili mirni. Cijelo vrijeme bio je afebrilan, hemodinamski i respiratorno stabilan, uz povremene kratkotrajne bradikardije koje se spontano oporavljaju. Radi termonestabilnosti uključen je *WarmTouch*. Na ordiniranu terapiju četvrtog dana opće stanje se popravilo, trbuh je postao mekan, bezbolan uz čujnu peristaltiku. Stolica na okultno krvarenje je bila negativna. U krvnoj slici uočen je postupni oporavak trombocita. Započeto je enteralno hranjenje izdojenim majčinim mlijekom u malim obrocima koji su se postupno povećavali uz smanjenje parenteralne nadoknade. Petoga dana ukinuta je antibiotska terapija te je izmješten iz inkubatora. Sedmog dana hrani se na prsima, u količini kojom zadovoljava svoje nutritivne potrebe, urednih stolica. Urednog općeg kliničkog statusa (tjelesna masa 2470 g) osmog dana otpušta se na kućnu njegu. Prospektivnim praćenjem tijekom godinu i pol dana dijete je urednog općeg stanja uz uredno napredovanje na tjelesnoj masi.

Slučaj 2

Drugi bolesnik kojeg prikazujemo je muško nedonošče, drugi dvojak, pri porodu mase 1020 g, duljine 35cm, GD prema Farru 29 tj., rođen iz prve blizanačke trudnoće mladih i zdravih roditelja. Trudnoća je spontana, tijekom koje je majka imala gestacijski dijabetes. U 22. tjednu liječena je zbog respiratornog infekta. Sa 28 +6/7 tj. gestacije pod kliničkom slikom korioamnionitisa majka je imala znakove prijevremenog porođaja. Provedena je deksametazonska profilaksa respiracijskog distresa (RDS) ploda. Porođaj je završen carskim rezom zbog stava zatkom oba ploda. Nakon porođaja nedonošče je bilo vitalno, no razvilo je znakove RDS-a zbog čega je primilo Alveofact. Strojno je ventiliran šest dana. Nakon odvajanja od respiratora do 12. dana života dijete je zahtijevalo potporu kisikom. Nakon porođaja bilo je kolonizirano *Listeriom monocytogenes*. Kroz deset dana provedena je antibiotska terapija ampicilinom i gentamicinom uz profilaksu flukonazolom. Potom je zbog sumnje na hospitalni infekt gram-negativnim štapićima kroz 12 dana uveden meropenem. Dvanaestog dana iz hemokulture je izolirana *Can-*



SLIKA 1. *Babygram* upućuje na znakove intestinalne pneumatoze - plin u stijenci crijeva. Ne nalazi se plin u projekciji jetre, odnosno ogranaka v. porte.

didia albicans te je flukonazol zamijenjen kaspofunginom. U dobi od 14 dana stanje se nedonoščeta počelo pogoršavati. Prestalo je podnositi enteralni unos, počelo je povraćati, abdomen mu je postao distendiran, a stolica na okultno krvarenje je bila pozitivna. Uz abdominalno pogoršanje ponovo je nastupilo i pogoršanje respiratornog statusa (učestale desaturacije i potrebe za kisikom). U terapiju je uveden još i metronidazol. Na rengenjskoj snimci abdomena 21. dana (prethodno su bile uredne) uočeni su znakovi pneumatoze crijeva (Slika 1.) te je dogovorno premješten u našu ustanovu (dan prije premještaja u terapiju je uveden vankomicin zbog epidemiološke situacije na odjelu – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* MRSE). Pri prijmu tjelesna mase 1270 g, duljine 40 cm, s iregularnim disanjem, zapadao je u apneje iz kojih se oporavljao na taktilnu stimulaciju, dobro utopljen, s distendiranim trbušićem, uz čujnu usporenu peristaltiku. Iz postavljene orogastrične sonde cijedio se zeleni sadržaj. Ultrazvukom abdomena prikazali su se znakovi pneumatoze crijeva (portalni ogranci uredni), uz meteorizam, zadebljanu stijenkiju crijeva, usporenu peristaltiku te manju količinu slobodne tekućine. Zbog potrebe za karencijom kroz produljeno vrijeme i parenteralnom pre-

hranom postavio se centralni venski kateter (CVK). Budući da je u prvim satima boravka imao nekoliko apneja, postavio se na nCPAP, čime su se značajno prorijedila razdoblja desaturacija (bez bradikardije). Iz laboratorijskih nalaza: hipokalijemija, hiponatrijemija, hipokalcijemija, hipomagnezija, hipoalbuminemija, što se sve postupno korigiralo. Upalni parametri su bili mirni. Kroz dan dijete je postalo boljeg tonusa, bogatije spontane motorike. Trećeg dana nakon prijma dijete je razvilo kliničku sliku ileusa te je podvrgnuto hitnom operativnom zahvatu. Nakon obavljene medijalne laparotomije, kao uzrok opstrukcije našao se fekalom ileuma u dužini od tri cm. Segment ileuma u kojem se nalazio fekalom bio je promijenjen zbog nekrotizirajućeg enterokolitisa (zadebljana stijenka, bljeđeg kolorita, mali subserozni hematoma, manje upalno žarište bez perforacije). Učinjena je enterotomija kojom se eksprimirao fekalni čep. Kateterom, uz irigaciju fiziološkom otopinom, provjerila se prohodnost terminalnog ileuma i dijelom kolona. Postoperativni oporavak bio je urednog tijeka. Nakon 14 dana karencije i antibiotske terapije, uz poboljšan nalaz ultrazvuka, započelo se minimalnim enteralnim opterećenjem po 2 mL izdojenog majčinog mlijeka. Već nakon tri dana dolazi do pogoršanja općeg statusa, uz ponavljano povraćanje, no bez distenzije trbuha, uz pasiranje viskozne stolice slične mekoniju. Isključi se cistična fibroza te preosjetljivost na proteine kravljeg mlijeka. Nakon dodatne karencije od deset dana počinje se hraniti razrijeđenom formulom Neocate, što dijete počinje dobro podnositi. Povećanjem enteralnog unosa parenteralna prehrana se počinje smanjivati do potpunog ukidanja u sljedećih 16 dana, otkad je postignuta puna koncentracija Neocetea. Prospektivnim praćenjem tijekom godine dana dijete uredno dobiva na tjelesnoj masi bez gastrointestinalnih problema. Zbog intraventrikulskog krvarenja III st. (zaostala blaga ventrikulomegalija) provodi se terapija po Bobathu.

Slučaj 3

Treći bolesnik kojeg prikazujemo je muško nedonošče, pri porodu tjelesne mase 2660 g, duljine 46 cm, GD po Farru 36 tj., rođen iz prve trudnoće, zdravih i mladih roditelja. Od sedmog tjedna trudnoće povremeno su se javljala vaginalna krvarenja. Majka je bila na progesteronskoj terapiji da bi potom bila na tokolizi. Provedena je deksametazonska terapija za stimulaciju maturacije pluća. Brisevi su bili negativni. Porođaj je bio spontan, vaginalan (Apgarin indeks 10/10). Profilaktički je uvedena antibiotska terapija gentamicinom i ampicilinom. Prva četiri dana dijete je bilo dobro, hranjeno izdojenim majčinim mlijekom, urednih stolica. Hemokultura i mikrobiološki uzorci uzeti prvoga dana života bili su negativni. Do pogoršanja djetetovog općeg stanja dolazi petoga dana. Počelo je plitko disati, zapadalo je u apneje, lošije tole-

riralo obroke, uz distenziju trbuha. Stolica mu je na benzidin bila pozitivna. Pod sumnjom na razvoj nekrotizirajućeg enterokolitisa obustavljeno je hranjenje. Inicijalna terapija zamijenjena je meropenemom i vankomicinom uz dodatak metronidazola sljedećeg dana. Svakih osam sati rađene su rengenke snimke abdomena. Osmog dana, zbog jače distenzije trbuha te odsutne peristaltike, premješten je u našu ustanovu na daljnje liječenje. Pri prijmu nedonošče je bilo žutosivo, adinamično, hipotono, plitkih respiracija, febrilno 38,2°C, s orogastričnom sondom i jače distendiranim trbuhom, odsutne peristaltike. Nakon obavljenog ultrazvuka abdomena vidio se gusti, s parenhimom jetre, izoehogeni tekući sadržaj, koji je ispunjavao malu zdjelicu i djelomično desni hemiabdomen (perforacija crijeva). Vijuge tankoga crijeva su bile edematozne, uz odsutnu peristaltiku. Paraumbilikalno desno u pojedinim vijugama vidjeli su se multipli hiperehogeni odjeci u stijenka crijeva, koji su odgovarali pneumatozi crijeva. Također su se i u parenhimu jetre u portalnim ograncima vidjeli heperehogeni odjeci. Na rengenu abdomena vidio se opsežni pneumoperitoneum. Upalni parametri su bili povišeni uz hiperbilirubinemiju. Uzeta hemokultura, uzorak likvora, stolice, bris nazofarinksa, nadzorne kulture te urinokultura naknadno su došli negativni, osim brisa rektuma koji je bio pozitivan na *Klebsiella pneumoniae* ESBL. Nakon prijma nastavljena je ista antibiotska terapija. Tri sata poslije prijma inicirao se hitni operativni zahvat. Nakon obavljene medijalne laparotomije evakuiralo se obilje zraka i guste tekućine imbibirane stolicom. Prikazao se nekrotičan cekum i gangrenozno promijenjen ascendentni kolon usko srastao s retroperitoneumom te perforacija na transverzumu bliže lienalnoj fleksuri. Pri inspekciji tankog crijeva 8 cm od ileocekalne valvule našla se gangrenozna promjena veličine kovanice od 50 lipa. S obzirom na brojna žarišta nekroze cijeli se segment skeletirao i resecirao te su se izvukle terminalna ileostoma i transverzostoma jedna uz drugu na lijevom hemiabdomenu radi mogućnosti rekonstrukcije u daljnjem tijeku. Također je postavljen CVK radi parenteralne prehrane i terapije. Dvadeset četiri sata nakon operacije počeo je pasirati stolicu na ileostomu. Ekstubiran je nakon 48 sati. Iz inkubatora je premješten četvrti postoperacijski dan. Devetog dana poslije operativnog zahvata na kontrolnom ultrazvuku više se nisu pokazivali znakovi intestinalne i portalne pneumatoze pa se postupno počela uvoditi enteralna prehrana izdojenim majčinim mlijekom, uz postupno smanjivanje parenteralne prehrane, što je dijete dobro prihvaćalo. Terapija vankomicinom i meropenemom ukupno je trajala 12, odnosno 15 dana uz metronidazol. Probiotik je u terapiju uveden osmog postoperacijskog dana. Dijete je uredno napredovalo na tjelesnoj težini te je otpušteno tri tjedna nakon operativnog zahvata. Stome su zatvorene nakon dva i pol mjeseca. Učinjena je terminoterminalna ileotransverzalna anastomoza. Prospektivnim pra-

TABLICA 1. Bellova klasifikacija nekrotizirajućeg enterokolitisa

| Stadij | Sistemske znakovi | Abdominalni znakovi | Radiološki znakovi |
|--------|--|--|--|
| IA | termonestabilnost, apneja, bradikardija, letargija | želučana retencija, distenzija abdomena, povraćanje, hem-pozitivna stolica | blaga dilatacija crijeva, blagi ileus |
| IB | = IA | krvava stolica | = IA |
| IIA | = IA | + odsutnost peristaltike | dilatacija crijeva, ileus, intestinalna pneumatoza |
| IIB | + blaga metabolička acidoza, trombocitopenija | + bolnost abdomena | + ascites |
| IIIA | + hipotenzija, teška apneja, kombinirana respiratorna i metabolička acidoza, neutropenija, DIK | + peritonitis | = IIB |
| IIIB | = IIIA | = IIIA | + pneumoperitoneum |

ćenjem od godine dana dijete uredno napreduje na tjelesnoj masi bez komplikacija.

RASPRAVA

Većina nedonoščadi nakon rođenja je zdravo, dobro se hrani i napreduje na tjelesnoj masi (7). Prestanak podnošenja obroka vodeći je simptom. Vrijeme nastanka simptoma varira i obično je obrnuto proporcionalno GD-u. Medijan nastanka simptoma kod novorođenčadi s GD <26 tjedana je 23 dana, a za one >31 tjedana iznosi 11 dana (8). Klinička prezentacija NEC-a sastoji se od sistemskih i abdominalnih simptoma. Sistemske simptomi su nespecifični i uključuju apneju, respiratorne smetnje, letargiju, slabo hranjenje, termonestabilnost itd. Hipotenzija, koja proizlazi iz septičkog šoka, prisutna je u najtežim slučajevima. Od 20-30% novorođenčadi s NEC-om ima pridruženu bakterijemiju koja pridonosi nastanku sistemskih simptoma (9). Abdominalni znakovi uključuju distenziju, želučanu retenciju, povraćanje, proljev te hematohesiju (10). Radiološki znakovi potvrđuju dijagnozu NEC -a. Pneumoperitoneum se verificira nativnom rendgenskom slikom abdomena u ležećem položaju. Također i sljedeći radiološki znakovi mogu upućivati na to da je riječ o NEC -u (11) - distendirane vijuge crijeva s početnim znacima ileusa, intestinalna pneumatoza crijeva (stadij II., III.), *sentinel* vijuga crijeva. Spomenuti radiološki znaci prisutniji su kod zrelije novorođenčadi (GD>37 tjedana), dok kod one nezrelije oni mogu izostati, što ide u prilog tome da odluke o liječenju treba temeljiti na kliničkoj sumnji (12). Ultrazvuk abdomena sve se više primjenjuje u dijagnostici NEC-a. Na nekrotičnu stijenu crijeva i neposrednu perforaciju upućivat će znak pseudobubrega. Ultrazvukom se također mogu otkriti i mjehurići plina u parenhimu jetre i portalnom venskom sustavu koji rengenom ne moraju biti otkriveni. U novije vrijeme i dopler je od velike koristi u ispitivanju perfuzije stijene crijeva (13-18). Kontrastne pretrage još su i danas predmetom istraživanja s obzirom na osmolalnost otopina te činjenice da može doći do ekstravazacije kontrastnog sredstva u peritoneum. Vodotopivi kontrasti niske osmolalnosti (LOWS) smatraju se pouzdanima. Što se krvnih

pretraga tiče nizak broj trombocita, metabolička acidoza te povećana glukoza u serumu povezani su s NEC-om (19, 20). U djece za koju se sumnja da imaju NEC, stolica može biti pozitivna za okultnu krv. Pozitivan nalaz može povećati dijagnostičku sumnju, ali nije specifičan za bolest, jer se okultna krv u stolici obično nalazi kod nedonoščadi. U jednoj studiji kod nedonoščadi s porođajnom masom <1800 g, 58% djece imalo je barem jednu pozitivnu stolicu na okultno krvarenje tijekom prvih šest tjedana života (21). Na temelju sistemskih, abdominalnih i radioloških znakova u svakodnevnoj praksi za procjenu težine NEC-a primjenjuju se Bellovi kriteriji (Tablica 1) (1, 22). Kriteriji su korisni u komparaciji vlastitih slučajeva i provedenih studija, no liječenje treba usmjeriti na kliničke znakove, a ne na određenu fazu NEC-a. Svaka faza uključuje značajke prethodnog stadija plus dodatne znakove koji bolest čine težom. Stadij I., ili sumnja na NEC, karakteriziran je nespecifičnim sistemskim znakovima, kao što su termonestabilnost, apneja i letargija. Abdominalni znakovi uključuju želučanu retenciju, distenziju i hem-pozitivnu stolicu. Radiološki nalazi abdomena mogu biti normalni ili mogu prikazati dilataciju crijeva uz mogućnost prisutnosti neuznapredovalog ileusa. Iako se terapija ne mijenja, slučajevi I. faze su podijeljeni, ovisno o odsutnosti (stadij I.A) ili prisutnosti (stadij I.B) grubo krvavih stolica. Stadij II., ili dokazani NEC, obuhvaća znakove I. stadija uz odsutnost peristaltike. Bolnost abdomena je prisutna. Dojenčad sa stadijem II.A blago je bolesna, a ona sa stadijem II.B umjereno te ima prisutnu blagu metaboličku acidozu i trombocitopeniju. Radiološki nalazi uključuju dilataciju crijeva, ileus, intestinalnu pneumatozu i ascites. Stadij III., ili uznapredovali NEC, najteži je oblik. U fazi III.A, crijeva su intaktna, dok je stadij III.B karakteriziran perforacijom crijeva, koja se vizualizira kao pneumoperitoneum na nativnoj slici abdomena. Uz znakove manje ozbiljnih stadija, oni obično imaju i hipotenziju, bradikardiju, ozbiljnu apneju te znakove peritonitisa. Laboratorijski nalazi uključuju kombiniranu respiratornu i metaboličku acidozu, neutropeniju te diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK). Diferencijalno dijagnostički od NEC-a moramo razlikovati infektivni enteritis, spontanu intestinalnu perforaciju, volvulus, mekonijski ileus, invaginaci-

ju, Hirschsprungovu bolest, analne fisure, neonatalni apendicitis te alergiju na proteine kravljeg mlijeka. Svako od navedenih stanja u nekoj fazi može korelirati sa sistemskim, abdominalnim i radiološkim nalazom NEC-a, no niti jedno stanje radiološki neće pokazivati sliku intestinalne pneumatoze (23). Što se prehrane novorođenčadi tiče studije su jasno pokazale da je majčino mlijeko u usporedbi s formulom najvažnija strategija povezana s nižim rizikom razvoja NEC-a. Metaanaliza je uputila na to da je rizik za razvoj NEC-a 2,8 puta veći kod novorođenčadi hranjene formulom, stoga je, ako majčino mlijeko nije dostupno, preporučljivo novorođenčad u jedinici intenzivnog liječenja hraniti pasteuriziranim donorskim ljudskim mlijekom (24-28). Studije još nisu utvrdile je li rano hranjenje (unutar 96 sati nakon rođenja) kod novorođenčadi s porođajnom masom <1500g korisno ili štetno u pogledu razvoja NEC-a (29). Iako se duže razdoblje smatralo da probiotici nemaju preventivnog učinka u smanjenju razvoja NEC-a, nove studije upućuju na to da oni smanjuju rizik od razvoja NEC-a (30, 31). S obzirom na trenutno tržište probiotika, čak i ako postoje nedvosmisleni dokazi o koristi, primjene probiotika, izazovi koji se trebaju riješiti prije preporučivanja rutinske uporabe kako bi se spriječio NEC, uključuju potrebu za uspostavljanjem standardnog režima optimalnog soja i doziranja te mjera kontrole kakvoće koje osiguravaju administraciju pouzdanih i dosljednih proizvoda (32, 33). Čim se posumnja na razvoj NEC-a, novorođenčad treba odmah podvrgnuti sljedećim mjerama: prekinuti enteralni unos te postaviti nazogastričnu sondu radi sukcije, uvesti totalnu parenteralnu prehranu (enteralnu prehranu postupno uvoditi s poboljšanjem kliničke slike), ako je potrebno, uvesti inotropnu potporu te kisik i mehaničku ventilaciju, korigirati DIK te metaboličku acidozu. U proteklih 40-tak godina antibiotici se rutinski primjenjuju u liječenju NEC-a, no do dana današnjeg ne postoji konsenzus. Izbor antibiotikskog režima varira od jedinice do jedinice intenzivnog liječenja zbog razlike u antimikrobnoj osjetljivosti vjerojatnih patogena povezanih s NEC-om (34). Empirijske kombinacije širokog spektra antibiotika primijenjene za liječenja NEC -a uključuju sljedeće izbore (35): a) ampicilin, gentamicin (ili amikacin) i metronidazol, b) ampicilin, gentamicin (ili amikacin) i klindamicin, c) ampicilin, cefotaksim (ili ceftazidim) i metronidazol, d) piperacilin-tazobaktam i gentamicin (ili amikacin), d) vankomicin, piperacilin-tazobaktam i gentamicin, e) meropenem. Vankomicin se može upotrijebiti umjesto ampicilina u centrima gdje postoji velika prevalencija *Staphylococcus aureus* (MRSA) rezistentnih na meticilin ili ampicilinsko rezistentne enterokokne infekcije. Centri s značajnim obrascima otpornosti gentamicina trebali bi razmotriti amikacin umjesto gentamicina. Empirijski režimi mogu se modificirati na temelju rezultata kulture krvi, peritonealne tekućine ili kirurških uzoraka. Flukonazol ili amfotericin B treba primjenjivati

kad se sumnja na gljivičnu infekciju. Što se kirurškog dijela liječenja tiče, novorođenčad s NEC-om zahtijeva kiruršku intervenciju kad se nekroza proteže kroz stijenku crijeva i rezultira perforacijom. Apsolutna indikacija za operativno liječenje jest pneumoperitoneum prepoznat na nativnom rendgenu. No može se pojaviti peritonitis, opsežna nekroza ili perforacija bez dokaza slobodnog zraka na rendgenskoj snimci. Kao rezultat toga, moraju se razmotriti i drugi znakovi, kao relativne indikacije za operativno liječenje, uključujući neprekidno kliničko pogoršanje unatoč adekvatnoj terapiji, eritem trbušnog zida, prisutnost abdominalne mase, ascites, plin u ograncima vene porte ili crijevna opstrukcija kao posljedica fiksirane crijevne vijuge (36). Kirurški zahvati u djece s NEC-om obuhvaćaju ili eksplorativnu laparotomiju s resekcijom zahvaćene crijevne regije ili primarnu peritonealnu drenažu (PPD). Iako se laparotomija češće izvodi, neizvjesno je koji je postupak učinkovitiji. S obzirom na tu činjenicu, peritonealna drenaža čini se kao razumna alternativa laparotomiji (37, 38). Konkretno, PPD može biti poželjni početni kirurški zahvat kod djece s iznimno niskom porođajnom masom <1000 g, jer se može izvesti na krevetu pod lokalnom anestezijom. Laparotomija obično uključuje resekciju zahvaćenog crijevnog segmenta i izvođenje stoma na trbušnu stijenku ovisno o anatomskim i tehničkim mogućnostima. Zatvaranje stoma obično se provodi 8 do 12 tjedana nakon početnog postupka, ovisno o djetetovom kliničkom stanju, stoga što svaka prijašnja intervencija za posljedicu može imati strikturu crijeva nastalu zbog taloženja kolagena, fibroze i kontrakcije same rane za vrijeme varijabilnog razdoblja od nastupa upale (39). Prije zatvaranja stoma prohodnost crijeva ispitujemo retrogradnom ili anterogradnom primjenom kontrastnog sredstva (40). Ako NEC zahvaća samo mali segment crijeva, neki kirurzi izvode primarnu anastomozu. Ovaj postupak izbjegava razvoj komplikacija povezanih s ileostomijama, uključujući elektrolitski disbalans, odgođeni nastavak oralnog hranjenja, slabi rast i stenozu mjesta enterostomije (41). Ako je nužna resekcija znatnog segmenta crijeva radi multisegmentnih područja zahvaćenih nekrozom, resekcija se ograniči na najpogodnije segmente zahvaćene nekrozom ili perforacijom, kako bi se izbjegao rizik od sindroma kratkog crijeva. Ako je potencijalna održivost nekih segmenata neizvjesna, nužno je postaviti drenove te planirati drugu operaciju za dva do tri dana, kako bi se preispitala vitalnost crijeva. Time su se u kreiranju svojih tehnika vodili Moore („patch, drain and wait“ procedure) (42) te Vaughan i sur. („clip and drop back“ technique) (43). Važno je naglasiti da rastom djeteta raste i crijevo te time ono ima potencijal postići zadovoljavajuću duljinu, čime se izbjegava rizik od razvoja sindroma kratkog crijeva. Kasne komplikacije u vidu stenozе crijeva javljaju se u 9-36% dojenčadi, obično u roku od 3-4 mjeseca, a kod nekih i nakon 20 mjeseci (44, 45). Oko 9% dojenčadi razvit će sin-

drom kratkog crijeva, što rezultira značajnom malapsorcijom. Dojenčad sa sindromom kratkog crijeva u konstantnoj je opasnosti od razvoja sepse, kolestaze i zatajenja jetre zbog primjene totalne parenteralne prehrane. Transplantacija crijeva i jetre provode se kao postupci spašavanja života kod bolesnika s tim komplikacijama.

ZAKLJUČAK

Napredak u neonatalnoj intenzivnoj njezi, ranoj dijagnozi i adekvatnom liječenju poboljšali su ishode dojenčadi s nekrotizirajućim enterokolitisom. Kao rezultat toga, oko 70 do 80% dojenčadi s NEC-om preživljava (46). Stopa smrtnosti je veća kod dojenčadi s teškom bolešću koja zahtijeva kiruršku intervenciju. Približno polovica preživjelih nema dugoročne posljedice.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/doi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/doi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43:409-32. DOI: 10.1016/S0031-3955(05)70413-2
2. Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;396:2-7. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13232.x
3. Sankaran K, Puckett B, Lee DS i sur. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:366-72. DOI: 10.1097/00005176-200410000-00012
4. Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, Tuttle DJ. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health.* 1997;87:2026-31. DOI: 10.2105/AJPH.87.12.2026
5. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter S Di sur. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg.* 2003;38:1039-42. DOI: 10.1016/S0022-3468(03)00187-8
6. Lambert DK, Christensen RD, Henry E i sur. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multi-hospital healthcare system. *J Perinatol.* 2007;27:437-43. DOI: 10.1038/sj.jp.7211738
7. Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res.* 1993;34:701-8. DOI:10.1203/00006450-199312000-00001
8. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1991;119:630-8. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)82418-7
9. Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 1984;310:1093-103. DOI:10.1056/NEJM198404263101707
10. Walsh MC, Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis: a practitioner's perspective. *Pediatr Rev.* 1988;9:219-26. DOI: 10.1542/pir.9-7-219
11. Yu VY, Tudehope DI, Gill GJ. Neonatal necrotizing enterocolitis: 1. Clinical aspects. *Med J Aust* 1977;1:685. PMID:406504
12. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd i sur. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2006;26:342-7. DOI:10.1038/sj.jp.7211510
13. Bömelburg T, von Lengerke HJ. Sonographic findings in infants with suspected necrotizing enterocolitis. *Eur J Radiol.* 1992;15:149-53. DOI: 10.1016/0720-048X(92)90143-W
14. Silva CT, Daneman A, Navarro OM i sur. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol.* 2007;37:274-82. DOI:10.1007/s00247-006-0393-x
15. Bohnhorst B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:445-50. DOI:10.1136/archdischild-2012-302848
16. Muchantef K, Epelman M, Darge K i sur. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes. *Pediatr Radiol.* 2013;43:1444-52. DOI:10.1007/s00247-013-2725-y
17. Garbi-Goutel A, Brévaut-Malaty V, Panuel M i sur. Prognostic value of abdominal sonography in necrotizing enterocolitis of premature infants born before 33 weeks gestational age. *J Pediatr Surg.* 2014;49:508-513. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2013.11.057
18. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G i sur. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology.* 2005;235:587-94. DOI:10.1148/radiol.2352031718
19. Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL i sur. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2005;25:14-20. DOI: 10.1038/sj.jp.7211180
20. Hällström M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg.* 2006;41:792-8. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.12.034
21. Abramo TJ, Evans JS, Kokomoor FW, Kantak AD. Occult blood in stools and necrotizing enterocolitis. Is there a relationship? *Am J Dis Child.* 1988;142:451-2. DOI: 10.1001/archpedi.1988.02150040105030
22. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD i sur. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187:1-7. PMID:413500
23. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol.* 2007;27:661-71. DOI: 10.1038/sj.jp.7211782
24. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet.* 1990;336:1519-23. DOI: 10.1016/0140-6736(90)93304-8
25. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics.* 1999;103:1150-7. DOI: 10.1542/peds.103.6.1150
26. Contreras-Lemus J, Flores-Huerta S, Cisneros-Silva I i sur. Morbidity reduction in preterm newborns fed with milk of their own mothers. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1992;49:671-7. PMID: 1449626
27. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG i sur. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2007;27:428-33. DOI: 10.1038/sj.jp.7211758
28. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD002971. DOI: 10.1002/14651858.CD002971.pub3

29. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD000504. DOI: 10.1002/14651858.CD000504.pub3
30. Billimoria ZC, Pandya S, Bhatt P, Pandya B. Probiotics – to use, or not to use? An updated meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55:1242-4. DOI: 10.1177/0009922816664067
31. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub4
32. Soll RF. Probiotics: are we ready for routine use? *Pediatrics.* 2010;125(5):1071-2. DOI: 10.1542/peds.2010-0643
33. Neu J. Routine probiotics for premature infants: let's be careful! *J Pediatr.* 2011;158(4):672-4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.11.028
34. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8):CD007448. DOI: 10.1002/14651858.CD007448.pub2
35. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS i sur. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-64. DOI: 10.1086/649554
36. Tepas JJ 3rd, Sharma R, Leapheart CL i sur. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement. *J Pediatr Surg.* 2010;45(2):310-3. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.10.069
37. Flake AW. Necrotizing enterocolitis in preterm infants – is laparotomy necessary? *N Engl J Med.* 2006;354:2275-6. DOI: 10.1056/NEJMe068072
38. Rao SC, Basani L, Simmer K i sur. Peritoneal drainage *versus* laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6):CD006182. DOI: 10.1002/14651858
39. Phad N, Trivedi A, Todd D, Lakkundi A. Intestinal strictures post-necrotising enterocolitis: clinical profile and risk factors. *J Neonatal Surg.* 2014;3(4):44. PMID: PMC4420333
40. Burnand KM, Zaparackaite I, Lahiri RP i sur. The value of contrast studies in the evaluation of bowel strictures after necrotising enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2016;32(5):465-70. DOI: 10.1007/s00383-016-3880-7
41. Moore TC. Successful use of the 'patch, drain, and wait' laparotomy approach to perforated necrotizing enterocolitis: is hypoxia-triggered 'good angiogenesis' involved? *Pediatr Surg Int.* 2000;16:356-63. DOI: 10.1007/s003839900337
42. Moore TC. The management of necrotizing enterocolitis by 'patch, drain, and wait'. *Pediatr Surg Int.* 1989;4:110-3. DOI: 10.1007/BF00181846
43. Vaughan WG, Grosfeld JL, West K i sur. Avoidance of stomas and delayed anastomosis for bowel necrosis: the 'clip and drop-back' technique. *J Pediatr Surg.* 1996;31(4):542-5. DOI: 10.1016/S0022-3468(96)90492-3
44. Schwartz MZ, Richardson CJ, Hayden CK i sur. Intestinal stenosis following successful medical management of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1980;15:890-9. DOI: 10.1016/S0022-3468(80)80300-9
45. Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW i sur. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg.* 1995;30:994-8. DOI: 10.1016/0022-3468(95)90328-3
46. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care.* 2012;12(2):77-89. DOI: 10.1097/ANC.0b013e31824cee94

SUMMARY

Necrotizing enterocolitis – three case reports and literature review

Marko Bašković, Božidar Župančić, Andrija Car, Stjepan Višnjić, Davor Ježek

Necrotizing enterocolitis is a life-threatening gastrointestinal disease of newborns. Although the disease pathogenesis has not yet been elucidated, it is considered to be multifactorial. The major risk factors for the disease onset are prematurity and low birth weight. The diagnosis is based on clinical features complemented by radiological and laboratory findings. Treatment modality depends on the severity of clinical features and stage of the disease. In most cases, symptomatic and antimicrobial treatment is sufficient, with laboratory and radiological monitoring. Newborns with a severe form of the disease and intestinal perforation require urgent surgical treatment. To bring this situation closer, we present three patients treated at the Zagreb Children's Hospital in 2016.

Key words: necrotizing enterocolitis, pneumatosis intestinalis, newborns, paediatric surgery