

ENTERALNA PREHRANA U KRONIČNOM ZATAJENJU CRIJEVA U DJECE

ENTERAL NUTRITION IN CHRONIC INTESTINAL FAILURE IN CHILDREN

IVA HOJSAK, SANJA KOLAČEK*

Deskriptori: Crijevne bolesti – komplikacije, liječenje; Sindrom kratkog crijeva – etiologija, komplikacije, liječenje; Crijeva – kirurgija, fiziologija; Crijevna apsorpcija; enteralna prehrana – metode; Parenteralna prehrana – neželjeni učinci

Sažetak. Opće je mišljenje da je enteralna prehrana »*Conditio sine qua non*« u terapiji kroničnog zatajenja tankog crijeva. Međutim, optimalan režim njezine primjene još nije točno utvrđen te kliničari rabe različite algoritme. Slijedom navedenoga, cilj je ovoga preglednog članka ujediniti trenutačno dostupne dokaze o načinu primjene enteralne prehrane u djece sa zatajenjem crijeva te iznijeti preporuke koje se temelje na tim dokazima. Prema dostupnim podacima enteralno hranjenje treba početi što ranije, kontinuiranom primjenom (sonda/stoma), postupnim povišavanjem količine i koncentracije, uz praćenje kliničkog stanja djeteta. Ako je dostupno, treba davati majčino mlijeko, inače se prednost daje elementarnom pripravku (formuli). Važno je cijelo vrijeme stimulirati peroralni unos. Adekvatnim zbrinjavanjem bolesnika mogu se znatno smanjiti posljedice kroničnog zatajenja crijeva i parenteralne prehrane, ponajprije zatajenje jetre, a enteralna prehrana u tom procesu ima neprijeporno važnu ulogu.

Descriptors: Intestinal diseases – complications, therapy; Short bowel syndrome – etiology, complications, therapy; Intestines – surgery, physiology; Intestinal absorption; Enteral nutrition – methods; Parenteral nutrition – adverse effects

Summary. Although the importance of enteral nutrition in the treatment of intestinal failure is well recognized, the optimal regime is still a matter of debate and clinicians often use different treatment algorithms. Therefore, the aim of this review was to present an overview of currently available evidence on the role of enteral nutrition in children with intestinal failure and to give evidence-based recommendations for clinical practice. According to the published data, enteral feeding should be initiated early after surgical resection with continuous feeding mode, gradually increasing the amount and concentration of formula based on child's clinical condition. If available, breast milk should be recommended; otherwise the priority is given to an elemental formula. It is very important to stimulate the oral intake. Optimal care for patients with intestinal failure can significantly reduce complications, primarily severe infections and liver disease, and the role of enteral nutrition in this process is of extreme importance.

Liječ Vjesn 2013;135:264–268

Zatajenje tankog crijeva definira se kao oštećenje crijevnih funkcija koje je izraženo u toj mjeri da apsorpcija i digestija više nisu dostatne za održanje tjelesne mase u odraslih bolesnika te za rast i razvoj u djece.¹ Uzroci zatajenja jesu nedostatak crijevne površine ili kronični funkcijski poremećaj, a prema etiologiji dijele se u tri kategorije – sindrom kratkog crijeva, koji je ujedno i najčešći, a nastaje nakon kirurške resekcije; prirodni malapsorpcijski poremećaji koji uključuju prirodne anomalije crijevnog epitela i autoimunosne enteropatije te poremećaji crijevnog motiliteta.² Ukupno gledajući, prevalencija kroničnog zatajenja crijeva nije toliko malena, iznosi 2/100 000, a preživljenje je u zapadnim zemljama visoko, više od 90%, zahvaljujući najviše razvoju parenteralne prehrane i adekvatnom timskom zbrinjavanju.³

Budući da se naš centar jedini u Hrvatskoj sustavno bavi zbrinjavanjem djece s kroničnim zatajenjem tankog crijeva, s multidisciplinarnim timom utemeljenim već 1991. godine,^{4,5} namjena je ovog članka opisati opće značajke tog sindroma. Nadalje, iako je važnost enteralne prehrane u liječenju zatajenja crijeva dobro poznata, optimalan režim njezine primjene još nije točno utvrđen te kliničari rabe različite algoritme. Stoga je sljedeći cilj ovoga preglednog članka bio prikazati preporuke o načinu primjene enteralne prehrane u djece sa zatajenjem crijeva koje se temelje na znanstvenim dokazima ili, ako oni nisu dostupni, na ekspertnim mišljenjima, zbog čega su autori članka pregledali

svu literaturu u znanstvenim bazama PubMed i Cochrane objavljenu do lipnja 2012. godine.

Obilježja sindroma kroničnog zatajenja tankog crijeva

U pedijatrijskih bolesnika crijevno zatajenje najčešće je posljedica resekcije crijeva, poglavito zbog prirodnih crijevnih anomalija (tablica 1). Posljedice crijevne resekcije ne ovise samo o reseciranoj duljini crijeva već i o dobi u kojoj je učinjena resekcija, ali i mjestu resekcije. Budući da u posljednjem trimestru trudnoće tanko crijevo udvostruči svoju duljinu, prematurnoj će novorođenčadi crijevo rasti brže, a bolju prognozu ima i novorođenčad u usporedbi sa starijom djecom.^{1,6} Tip malapsorpcije, ali i prognoza ovisit će i o mjestu resekcije (tablica 2). Jejunum ima najdulje resice, a i propusnost je između stanica velika, što ovo područje čini najvažnijom apsorptivnom površinom, no, pruža i mogućnost za brzi gubitak velike količine vode i elektrolita. Ileum, za razliku od jejunuma, ima odlične kompenzacijske mehanizme te može preuzeti gotovo sve funkcije jejunuma uz isto-

* Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (dr. sc. Iva Hojsak, dr. med.; prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Hojsak, Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klaićeva 16, Zagreb, e-mail: ivahojsak@gmail.com
Primljeno 15. prosinca 2012., prihvaćeno 30. kolovoza 2013.

Tablica 1. Najčešći uzroci sindroma kratkog crijeva
Table 1. Most frequent causes of short bowel syndrome

Prirođene anomalije /Congenital anomalies	Neonatalni period /Neonatal period	Nakon neonatalnog perioda /After neonatal period
Atrezija crijeva /Intestinal atresia	Nekrotizirajući enterokolitis /Necrotizing enterocolitis	Volvulus
Volvulus	Volvulus	Crijevna invaginacija /Intestinal invagination
Gastroshiza i omfalokela /Gastroschisis and omphalocele	Arterijska ili venska tromboza /Arterial or venous thrombosis	Tromboza /Thrombosis
Ekstenzivna Hirschsprungova bolest /Extensive Hirschsprung disease		Upalna bolest crijeva /Inflammatory bowel disease
		Resekcija nakon traume /Resection after trauma

Tablica 2. Funkcija različitih dijelova tankog i debelog crijeva
Table 2. Function of different parts of small and large intestine

Dio crijeva /Part of intestine	Funkcija /Function
Dvanaesnik /Duodenum	Apsorpcija kalcija, magnezija, fosfora, željeza, folne kiseline /Absorption of calcium, magnesium, phosphorus, iron, folic acid
Jejunum	Najvažnija apsorptivna površina; najveća količina bjelančevina, ugljikohidrata i vitamina topljivih u vodi apsorbira se u početnom dijelu jejunuma Lučenje crijevnih hormona: kolekistokinin, gastrin, sekretin, motilin /Most important absorptive surface; greatest amount of proteins, carbohydrates and water soluble vitamins is absorbed in the initial part of jejunum Secretion of intestinal hormones: cholecystokinin, gastrin, secretin, motilin
Ileum	Manja sposobnost apsorpcije/Smaller absorption capacity Reapsorpcija žučnih soli/Reabsorption of bile salts Apsorpcija vitamina B12/Absorption of vitamin B12 Lučenje crijevnih hormona: peptid 1 i 2 slični glukagonu, neurotensin i peptid Y /Secretion of intestinal hormones: glucagon-like peptide 1 and 2, neurotensin and peptide Y
Ileocekalna valvula /Ileocecal valve	Kontrolira prolaz vode i nutrijenata u debelo crijevo /Controls passing of water and nutrients into large intestine Smanjuje prijelaz bakterija iz debelog crijeva u tanko /Reduce passage of bacteria from large into small intestine
Debelo crijevo /Large intestine	Mjesto apsorpcije velike količine tekućine – velika važnost u održanju ravnoteže vode i elektrolita /Absorption site of large amount of fluid – great importance in the maintenance of water and electrolyte balance Fermentacija nerazgrađenih ugljikohidrata pri čemu nastaju kratkolančane masne kiseline /Fermentation of unbroken down carbohydrates, resulting in the formation of short-chain fatty acids

dobno manji gubitak vode i elektrolita.⁷ Prognoza je bitno bolja ako je očuvana i ileocekalna valvula te barem dio debelog crijeva.^{8,9} Nakon crijevne resekcije vrlo brzo, u sljedećih nekoliko dana počinju kompenzacijski i adaptacijski mehanizmi, koji vrhunac dosežu nekoliko mjeseci nakon resekcije, a uključuju hiperplaziju sluznice i hipertrofiju mišićnog sloja.¹⁰ Na samu adaptaciju utječu direktni dotok nutrijenata u crijevo te vrlo složene biokemijske i hormonske promjene.¹¹ Cilj je medicinskog zbrinjavanja djece sa

sindromom kratkog crijeva uspostaviti metaboličku ravnotežu, osigurati odgovarajuću količinu nutrijenata da se zadovolji rast i razvoj, što bez parenteralne prehrane, posebice u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci, nije moguće u velike većine bolesnika s opsežnijim resekcijama tankog crijeva. Osim toga danas se sve više pozornosti posvećuje različitim dijetetskim manipulacijama, ali i lijekovima kako bi se potaknuli rast i adaptacija ostatnog dijela crijeva te na taj način osigurala mogućnost isključivog enteralnog hranjenja.

Komplikacije kroničnog zatajenja tankog crijeva

Komplikacije crijevnog zatajenja uključuju brži prolaz crijevnog sadržaja zbog smanjene apsorptivne površine, gubitak vode i elektrolita zbog propusnosti sluznice, hipersekreciju želučane kiseline te posljedičnu inaktivaciju pankreasnih enzima uz pojačan gubitak žučnih soli. Sve navedeno dovodi do osmotskog proljeva koji uzrokuje dehidraciju, elektrolitnog disbalansa, gubitka na tjelesnoj masi, steatoreje, nedostatka vitamina itd.⁷ Mogući su i nefrolitijaza zbog hiperoksalurije, kolelitijaza zbog poremećaja u metabolizmu žučnih kiselina, peptički ulkusi zbog hiperagstrinemije te smetnje u mineralizaciji kostiju. Međutim, najvažnije su najteže komplikacije poput sepse vezane uz primjenu centralnoga venskog katetera (sepse uzrokovane centralnim venskim kateterom), tromboze i embolije te zatajenja jetre (IFALD – *Intestinal Failure Associated Liver Disease*).⁷ Upravo su te najteže komplikacije i najčešći uzroci smrti ovih bolesnika, koja i u najboljim svjetskim centrima iznosi 10–15% u petogodišnjem razdoblju.^{12–14}

Klinički je iznimno važno pravodobno prepoznati bolesnike kod kojih će biti nužna dugotrajna parenteralna prehrana te ih uputiti u centar koji zbrinjava takve bolesnike jer se na taj način mogu smanjiti ili potpuno izbjeći komplikacije vezane uz liječenje crijevnog zatajenja, ali i uz parenteralnu prehranu. Dokazano je da postoji značajna razlika u dobi u kojoj se razvila jetrena bolest u bolesnika s kratkim crijevom ovisno o tome je li bolesnik od samoga početka liječen u centru s dobro educiranim nutritivnim timom.^{15–17} Loši prognostički čimbenici u sindromu kratkog crijeva jesu prematuritet, rane i učestale sepse, niska porođajna masa, nedostatak enteralnog unosa, slabo regulirana parenteralna prehrana (velika količina glukoze i masti), mali odsječak ostatnog crijeva te smanjena enterohepatalna cirkulacija.¹⁸ Temeljem toga danas su sterilni pristup centralnom venskom kateteru i prevencija kateterske sepse te adekvatna parenteralna i enteralna prehrana *condicio sine qua non* u liječenju ovih bolesnika.

Važno je napomenuti da u najvećeg broja pedijatrijskih bolesnika parenteralna prehrana služi samo da premosti period u kojem se zbiva adaptacija preostalog crijeva koje, hipertrofijom i hiperplazijom, nastoji nadoknaditi gubitak svoje površine. Ti će procesi, u konačnici, u većine bolesnika omogućiti uspostavljanje hranjenja samo oralnim i/ili enteralnim putem. Međutim, djeca kojoj je ostavljen tek mali odsječak crijeva (manje od 15 cm tankog crijeva ako posjeduju valvulu i 20 cm ako je ona resecirana^{19,20}), poglavito ako je odstranjeno i debelo crijevo, ili imaju neku od prirodnih enteropatija, trajno ovisu o parenteralnoj prehrani te su kandidati za crijevnu ili (češće) multivisceralnu transplantaciju.²¹

Preporuke za enteralno hranjenje

Nazočnost hrane u crijevu potiče crijevnu adaptaciju promičući hiperplaziju i hipertrofiju crijevnih resica. Na taj se

način povećava crijevna površina potrebna za probavu i apsorpciju hranjivih tvari i smanjuje potreba za parenteralnom prehranom.^{22,23} Enteralna je prehrana najvažniji stimulus za lučenje različitih crijevnih hormona koji ubrzavaju adaptaciju, poboljšavaju crijevni motilitet i potiču kontraktilnost žučnog mjehura.^{17,24-30} Zadržavanje (staza) crijevnog sadržaja omogućuje prerastanje anaerobne flore debelog crijeva u tanko crijevo, što pogoršava maldigestiju i malapsorpciju, uzrokuje bakterijsku translokaciju te ubrzava nastanak lezije jetre.²⁴⁻²⁶ Istraživanja na životinjama nedvojbeno su potvrdila negativan utjecaj gladovanja na adaptaciju crijeva jer se umnažanje stanica usporava, čak i uz dovoljan unos energije parenteralnim putem.³¹ Već i male količine hrane u crijevu smanjuju razinu direktnog bilirubina u prenaturne novorođenčadi²⁸ i pridonose prevenciji jetrene bolesti.²⁷ Smatra se da dugotrajno gladovanje, posebice u novorođenčadi, može odgoditi maturaciju crijevnog epitela, stanjiti crijevu sluznicu, onemogućiti aktivaciju crijevnih enzima te uzrokovati atrofiju crijevnih resica.³²⁻³⁵

Kada početi hranjenje?

U bolesnika sa sindromom kratkog crijeva hranjenje treba početi što prije nakon učinjenoga kirurškog zahvata. Rano se hranjenje nakon operacije preporučuje i u najrizičnijoj skupini prenaturne novorođenčadi na parenteralnoj prehrani kod koje je dokazano da već i minimalna količina hrane (trofičko hranjenje) potiče crijevu funkciju pa novorođenčad prije postiže puni enteralni unos i kraće boravi u bolnici.³⁶ Osim toga, prospektivno praćenje 56-ero novorođenčadi nakon abdominalnih kirurških zahvata pokazalo je da se rano enteralno hranjenje dobro podnosi te da skraćuje vrijeme do prve stolice i do potpunog enteralnog unosa.³⁷ Slijedom navedenoga, pedijatrijski stručnjaci predlažu početak enteralnog hranjenja što prije nakon kirurškog zahvata, s vrlo malim početnim količinama majčina mlijeka ili razrijeđenog pripravka (formule) (ako majčino mlijeko nije dostupno), koje se postupno povisuju svakih nekoliko dana za otprilike 1 ml/sat/dan.³⁸ U povećanju unosa treba se voditi ravnotežom vode i elektrolita i kliničkim znakovima malapsorpcije hranjivih tvari, što uključuje povraćanje, abdominalnu distenziju, proljev ili veliku količinu stomalnog sadržaja te perianalno/peristomalno oštećenje kože.³⁹ Neki stručnjaci predlažu mjerenje pH i ugljikohidrata u stomalnom sadržaju/stolici prilikom uvođenja enteralne prehrane.^{38,40} Napominjemo da je riječ pretežito o ekspertnim mišljenjima te da konkretni znanstveni podaci nedostaju.

Preporuke: Peroralni/enteralni unos treba početi u prvih nekoliko dana nakon kirurškog zahvata. Treba početi s malim količinama enteralnog unosa koji se postupno podiže svakih nekoliko (dva do tri) dana vodeći se tjelesnom masom te znakovima eventualnih gubitaka vode i elektrolita ili znakovima malapsorpcije.

Koji tip hrane rabiti?

Preporuke o tome koju vrstu hrane primijeniti također se temelje na vrlo malo znanstvenih podataka, a mogućnosti uključuju majčino mlijeko, polimerni pripravak, semielementarni i elementarni pripravak. Retrospektivna studija o 30-ero dojenčadi sa sindromom kratkog crijeva pokazala je da hranjenje majčinim mlijekom i elementarnim pripravkom, ali ne i semielementarnim pripravkom, skraćuje trajanje parenteralne prehrane.⁴¹ Pozitivan učinak majčina mlijeka koji su pokazala i druga ispitivanja^{42,43} ne čudi, jer majčino mlijeko sadržava znatnu količinu IgA, nukleotida, leukocita, glutamina, dugolančanih višestrukonezasićenih

masnih kiselina, tj. sastojke koji promiču sazrijevanje crijevnog epitela.⁴⁴

Dilatirano tanko crijevo u dojenčadi sa zatajenjem crijeva često je popraćeno bakterijskim prerastanjem i povećanom propusnošću crijevne stijenke, a to povisuje vjerojatnost za razvoj alergije na proteine kravljeg mlijeka i indikacija je za primjenu semielementarnog pripravka.^{10,11,45-47} Međutim, čini se da elementarni pripravci brže smanjuju potrebu za parenteralnom prehranom u usporedbi sa semielementarnim pripravcima.^{41,48-51} Konačno, neki stručnjaci smatraju da je polimerni pripravak najprirodniji način prehrane za poticanje crijevne adaptacije i protoka žuči.^{52,53}

Preporuke: Majčino mlijeko najbolji je izbor, a ako nije dostupno u mlade dojenčadi, posebice u one s dilatiranim crijevnim segmentom, razumno je početi hranjenje elementarnim pripravkom koji se nakon nekoliko mjeseci može pokušati promijeniti prvo u semielementarni te konačno i u polimerni pripravak. U starije djece, gdje se razvoj alergije ne očekuje, nije potreban toliki oprez te se hranjenje polimernim pripravkom može početi i prije. Krutu hranu treba također uvoditi postupno ovisno o dobi i neuromotornom razvoju djeteta.

Način primjene (kontinuirano nasuprot bolusu)?

Kontinuirana infuzija enteralne prehrane često se preporučuje u bolesnika sa sindromom kratkog crijeva^{11,38-40,54,55} zbog znatno reducirane apsorptivne crijevne površine te, posljedično, i niže razine transportnih proteina. Kontinuirani način hranjenja omogućava stalni kontakt sluznice s hranjivim tvarima, što potiče adaptaciju crijeva, a osmotsko se opterećenje lakše podnosi. U jednom su istraživanju djeca s teškim protrahiranim proljevom (N=9) i sa sindromom kratkog crijeva (N=2) bolje podnosila kontinuiranu prehranu u usporedbi s bolusnim hranjenjem, a imala su i bolji prirast tjelesne mase.⁵⁶ Međutim, intermitentno je hranjenje jedino fiziološko te osigurava cikličko lučenje hormona i bolje pražnjenje žučnog mjehura,⁵⁷ a ako se daje peroralno, pridonosi stjecanju vještine žvakanja i stjecanju prehrambenih navika primjerenih dobi.^{10,11,38-40,54-56,58} Odsutnost prehrane na usta vrlo često uzrokuje nastanak averzije prema hrani, koja u kasnijem zbrinjavanju djeteta može biti velik problem.^{10,55}

Preporuke: Kod teško bolesne djece, neposredno nakon kirurškog zahvata, preporučuje se kontinuirano enteralno hranjenje. S ciljem da se izbjegnu komplikacije i postigne fiziološki hormonalni odgovor potrebno je što prije dati male peroralne boluse kao dodatak kontinuiranom enteralnom hranjenju.

Postoje li individualni nutrijenti s pozitivnim učinkom?

Nekoliko je članaka u literaturi koji su istraživali učinak topljivih vlakana. Topljiva vlakna, kao što su pektin ili guar-guma (galaktomanan), mogu usporiti pražnjenje želuca, a dolaskom u debelo crijevo bakterije fermentiraju ove složene ugljikohidrate u kratkolančane masne kiseline koje mogu poslužiti kao dodatni izvor energije. Stoga se smatra da dodatak topljivih vlakana može povoljno djelovati na smanjenje broja stolica i da ona mogu poslužiti kao dodatan izvor energije, ali samo u bolesnika s očuvanim debelim crijevom.^{59,60} Od posebnih nutrijenata za glutamin se smatralo da ubrzava crijevu adaptaciju jer služi kao dodatni izvor energije za enterocite,¹⁰ međutim, klinički su podaci o njegovu učinku kontradiktorni.⁶¹⁻⁶³ Nedavno objavljena studija pokazala je pozitivan učinak ribljeg ulja kao dodatka enteralnoj prehrani na smanjenje ukupne razine bilirubina i trans-

aminaza u šestero dojenčadi s kroničnim zatajenjem jetre i crijeva.⁶⁴ Međutim, iako se radi o neštetoj supstanciji (riblje ulje), za rutinsku uporabu potreban je veći broj ispitivanih bolesnika.

Preporuke: Budući da je riječ o neškodljivim pripravcima, u djece s očuvanim debelim crijevom može se preporučiti dodatak topljivih vlakana. Dodatak ribljeg ulja mogao bi imati učinak u bolesnika s velikim rizikom od oštećenja jetre.

Zaključak

Zbrinjavanje djece s kroničnim zatajenjem crijeva zahtijeva timski rad i individualizirani pristup bolesniku. Provodi se u centru koji posjeduje adekvatno educiran multidisciplinarni tim ne samo u pogledu parenteralne i enteralne prehrane već i mogućnosti kirurškog liječenja. Enteralnu prehranu treba početi rano, davati je kontinuirano, a kao pripravak odabrati majčino mlijeko ili elementarni pripravak. Centralizirani i timski pristup ubrzava oporavak i prijelaz na isključivu oralnu/enteralnu prehranu, što smanjuje učestalost teških komplikacija, poglavito sepsa vezanih uz primjenu centralnih venskih katetera i bolesti jetre.

LITERATURA

- Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology* 2006;130:S16–28.
- Modi BP, Jakšić T. Pediatric intestinal failure and vascular access. *Surg Clin North Am* 2012;92:729–43, x.
- Khalil BA, Ba'ath ME, Aziz A i sur. Intestinal rehabilitation and bowel reconstructive surgery: improved outcomes in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:505–9.
- Kolaček S GJ, Perel M, Vilandečić M, Mrišić I, Gogolja D. Naša dosadašnja iskustva s dugotrajnom parenteralnom prehranom u djece. *Pediatr Croat* 1995;39:147–52.
- Hojsak I, Strizić H, Misak Z i sur. Central venous catheter related sepsis in children on parenteral nutrition: a 21-year single-center experience. *Clin Nutr* 2012;31:672–5.
- Touloukian RJ, Smith GJ. Normal intestinal length in preterm infants. *J Pediatr Surg* 1983;18:720–3.
- Thompson JS, Weseman R, Rochling FA, Mercer DF. Current management of the short bowel syndrome. *Surg Clin North Am* 2011;91:493–510.
- Rao SS, Kavelock R, Beaty J, Ackerson K, Stumbo P. Effects of fat and carbohydrate meals on colonic motor response. *Gut* 2000;46:205–11.
- Jorgensen JR, Fitch MD, Mortensen PB, Fleming SE. In vivo absorption of medium-chain fatty acids by the rat colon exceeds that of short-chain fatty acids. *Gastroenterology* 2001;120:1152–61.
- Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:250–69.
- Vanderhoof JA, Young RJ, Thompson JS. New and emerging therapies for short bowel syndrome in children. *Paediatr Drugs* 2003;5:525–31.
- Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Reyen L i sur. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. *J Pediatr* 2004;145:157–63.
- Diamond IR, de Silva N, Pencharz PB, Kim JH, Wales PW. Neonatal short bowel syndrome outcomes after the establishment of the first Canadian multidisciplinary intestinal rehabilitation program: preliminary experience. *J Pediatr Surg* 2007;42:806–11.
- Wales PW, de Silva N, Kim JH, Lecce L, Sandhu A, Moore AM. Neonatal short bowel syndrome: a cohort study. *J Pediatr Surg* 2005;40:755–62.
- Puntis JW, Holden CE, Smallman S, Finkel Y, George RH, Booth IW. Staff training: a key factor in reducing intravascular catheter sepsis. *Arch Dis Child* 1991;66:335–7.
- Beath SV, Booth IW, Murphy MS i sur. Nutritional care and candidates for small bowel transplantation. *Arch Dis Child* 1995;73:348–50.
- Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006;130:S70–7.
- Kelly DA. Preventing parenteral nutrition liver disease. *Early Hum Dev* 2010;86:683–7.
- Dorney SF, Ament ME, Berquist WE, Vargas JH, Hassall E. Improved survival in very short small bowel of infancy with use of long-term parenteral nutrition. *J Pediatr* 1985;107:521–5.
- Surana R, Quinn FM, Putri P. Short-gut syndrome: intestinal adaptation in a patient with 12 cm of jejunum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:246–9.
- DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1386–95.
- Kollman KA, Lien EL, Vanderhoof JA. Dietary lipids influence intestinal adaptation after massive bowel resection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:41–5.
- Dodge ME, Bertolo RF, Brunton JA. Enteral feeding induces early intestinal adaptation in a parenterally fed neonatal piglet model of short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:205–12.
- Sharman-Koendjibiharie M, Piena-Spoel M, Hopman WP, Albers MJ, Jansen JB, Tibboel D. Gastrointestinal hormone secretion after surgery in neonates with congenital intestinal anomalies during starvation and introduction of enteral nutrition. *J Pediatr Surg* 2003;38:1602–6.
- Greenberg GR, Wolman SL, Christofides ND, Bloom SR, Jeejeebhoy KN. Effect of total parenteral nutrition on gut hormone release in humans. *Gastroenterology* 1981;80:988–93.
- Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine consequences of depriving preterm infants of enteral nutrition. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:245–9.
- Zamir O, Nussbaum MS, Bhadra S, Subbiah MT, Rafferty JF, Fischer JE. Effect of enteral feeding on hepatic steatosis induced by total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994;18:20–5.
- Dunn L, Hulman S, Weiner J, Kliegman R. Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: preliminary report of a randomized trial. *J Pediatr* 1988;112:622–9.
- Beath SV, Davies P, Papadopoulos A i sur. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg* 1996;31:604–6.
- Pierro O, van Saene HK, Jones MO, Brown D, Nunn AJ, Lloyd DA. Clinical impact of abnormal gut flora in infants receiving parenteral nutrition. *Ann Surg* 1998;227:547–52.
- Aldewachi HS, Wright NA, Appleton DR, Watson AJ. The effect of starvation and refeeding on cell population kinetics in the rat small bowel mucosa. *J Anat* 1975;119:105–21.
- Alpers DH. Enteral feeding and gut atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:679–83.
- Williams AF. Early enteral feeding of the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F219–20.
- Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Liotta S, Di Carlo V. Feeding the gut early after digestive surgery: results of a nine-year experience. *Clin Nutr* 2002;21:59–65.
- Beier-Holgersen R, Boesby S. Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 1996;39:833–5.
- Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD000504.
- Ekingen G, Ceran C, Guvenc BH, Tuzlaci A, Kahraman H. Early enteral feeding in newborn surgical patients. *Nutrition* 2005;21:142–6.
- Vanderhoof JA, Young RJ. Enteral and parenteral nutrition in the care of patients with short-bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:997–1015.
- Dehmer JJ, Fuller MK, Helmuth MA. Management of pediatric intestinal failure. *Adv Pediatr* 2011;58:181–94.
- Serrano MS, Schmidt-Sommerfeld E. Nutrition support of infants with short bowel syndrome. *Nutrition* 2002;18:966–70.
- Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW i sur. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr* 2001;139:27–33.
- Shiau SL, Su BH, Lin KJ, Lin HC, Lin JN. Possible effect of probiotics and breast milk in short bowel syndrome: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2007;48:89–92.
- Heemskerk J, Sie GH, Van den Neucker AM, Forget PP, Heineman E, van Heurn LW. Extreme short bowel syndrome in a full-term neonate – a case report. *J Pediatr Surg* 2003;38:1665–6.
- Xanthou M, Bines J, Walker WA. Human milk and intestinal host defense in newborns: an update. *Adv Pediatr* 1995;42:171–208.
- Vanderhoof JA, Young RJ. Hydrolyzed versus nonhydrolyzed protein diet in short bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:107.
- Mazon A, Solera E, Alentado N i sur. Frequent IgE sensitization to latex, cow's milk, and egg in children with short bowel syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:180–3.
- Ventura A, Pineschi A, Tasso M. Cow's milk intolerance and abdominal surgery: a puzzling connection. *Helv Paediatr Acta* 1986;41:487–94.
- Bines J, Francis D, Hill D. Reducing parenteral requirement in children with short bowel syndrome: impact of an amino acid-based complete infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:123–8.
- Christie DL, Ament ME. Dilute elemental diet and continuous infusion technique for management of short bowel syndrome. *J Pediatr* 1975;87:705–8.
- Brewster D, Kukuruzovic R, Haase A. Short bowel syndrome, intestinal permeability and glutamine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:614–6.
- De Greef E, Mahler T, Janssen A, Cuyper H, Veereman-Wauters G. The influence of neocate in paediatric short bowel syndrome on PN weaning. *J Nutr Metab* 2010;2010:

52. *Lai HS, Chen WJ, Chen KM, Lee YN.* Effects of monomeric and polymeric diets on small intestine following massive resection. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi* 1989;88:982–8.
53. *Bines JE, Taylor RG, Justice F i sur.* Influence of diet complexity on intestinal adaptation following massive small bowel resection in a pre-clinical model. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1170–9.
54. *Uko V, Radhakrishnan K, Alkhouri N.* Short bowel syndrome in children: current and potential therapies. *Paediatr Drugs* 2012;14:179–88.
55. *Olieman JF, Penning C, Ijsselstijn H i sur.* Enteral nutrition in children with short-bowel syndrome: current evidence and recommendations for the clinician. *J Am Diet Assoc* 2010;110:420–6.
56. *Parker P, Stroop S, Greene H.* A controlled comparison of continuous versus intermittent feeding in the treatment of infants with intestinal disease. *J Pediatr* 1981;99:360–4.
57. *Jawaheer G, Shaw NJ, Pierrro A.* Continuous enteral feeding impairs gallbladder emptying in infants. *J Pediatr* 2001;138:822–5.
58. *Braegger C, Decsi T, Dias JA i sur.* Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:110–22.
59. *Finkel Y, Brown G, Smith HL, Buchanan E, Booth IW.* The effects of a pectin-supplemented elemental diet in a boy with short gut syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:983–6.
60. *Drenckpohl D, Hocker J, Shareef M, Vegunta R, Colgan C.* Adding dietary green beans resolves the diarrhea associated with bowel surgery in neonates: a case study. *Nutr Clin Pract* 2005;20:674–7.
61. *Duggan C, Stark AR, Auestad N i sur.* Glutamine supplementation in infants with gastrointestinal disease: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Nutrition* 2004;20:752–6.
62. *Grover Z, Tubman R, McGuire W.* Glutamine supplementation for young infants with severe gastrointestinal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005947.
63. *Albers MJ, Steyerberg EW, Hazebroek FW i sur.* Glutamine supplementation of parenteral nutrition does not improve intestinal permeability, nitrogen balance, or outcome in newborns and infants undergoing digestive-tract surgery: results from a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2005;241:599–606.
64. *Tillman EM, Crill CM, Black DD i sur.* Enteral fish oil for treatment of parenteral nutrition-associated liver disease in six infants with short-bowel syndrome. *Pharmacotherapy* 2011;31:503–9.

LIJEČENJE TEŠKE ASTME

PHARMACOTHERAPY OF SEVERE ASTHMA

SUZANA KUKULJ, MARINA SERDAREVIĆ, SANJA POPOVIĆ-GRLE*

Deskriptori: Astma – farmakoterapija, dijagnoza, patofiziologija; Kortikosteroidi – terapijska primjena; Beta-adrenergički agonisti – terapijska primjena; Bronhodilatatori – terapijska primjena; Imunološki faktori – terapijska primjena; Biološka terapija – metode; Indeks težine bolesti

Sažetak. Teška astma javlja se u 5–10% bolesnika s astmom. Točni patofiziološki mehanizmi nisu poznati. Najčešće je karakterizira neutrofilna upala dišnih putova ili odsutnost upalnih promjena uz ubrzano remodeliranje bronha. Klinički se najčešće radi o nealergijskoj astmi kod žena, a prevladavaju fenotip astme kasne pojavnosti i aspirinska astma. Alergijska astma znatno rjeđe pripada skupini teških astma. Iako se većina bolesnika s blagom i srednje teškom astmom može uspješno liječiti kombinacijskom terapijom, bolesnici s teškom astmom trebaju liječenje peroralnim glukokortikoidima. Prije početka liječenja teške astme peroralnim glukokortikoidima treba upotrijebiti najviše doze inhalacijskih glukokortikoida, do 2000 µg beklometazona ili ekvivalenta, uz dodatak beta2-agonista dugog djelovanja, antagonist leukotrijenskih receptora, teofilinskih preparata i antikolinergika dugog djelovanja. Zbog nuspojava oralnih glukokortikoida važna je alternativna terapija teške astme: liječenje omalizumabom, makrolidnim antibioticima, inhibitorima TNF- α , antagonistima citokinskih receptora i bronhalnom termoplastikom. Unatoč znatnom napretku u razumijevanju toga kompleksnog fenotipa liječenje teške astme ostaje vrlo zahtjevno.

Descriptors: Asthma – drug therapy, diagnosis, pathophysiology; Adrenal cortex hormones – therapeutic use; Adrenergic beta-agonists – therapeutic use; Bronchodilator agents – therapeutic use; Immunologic factors – therapeutic use; Biological therapy – methods; Severity of illness index

Summary. Severe asthma affects 5–10% of the asthma population. Exact pathophysiology of severe asthma mechanisms is complex and not fully understood. Cellular inflammation of the airways with neutrophils is a characteristic feature and is considered relevant to the pathogenesis of the disease, but all components of the airway wall have been reported to be thickened in severe asthma with or without cellular inflammation. Clinically it usually involves women with severe non-allergic asthma, late onset of asthma patients and aspirin induced asthma. Severe asthma rarely affects allergic asthma patients. Although majority of adults with mild or moderate asthma can be treated by inhaled glucocorticoids either alone or in combination with beta 2 agonists bronchodilators, patients with severe asthma require high doses of inhaled glucocorticoids or continuous oral use of glucocorticoids. Treatment of severe asthma should be started with high doses of inhaled steroids, 2000 µg of beclomethasone or its equivalents in addition to long acting beta 2 agonists, leukotriene receptor antagonists, theophylline and long acting anticholinergic drugs. Due to significant short-term and longterm oral glucocorticoids side effects it is essential to emphasize the importance of alternative therapies in severe asthma: treatment with

* **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Suzana Kukulj, dr. med.; Marina Serdarević, dr. med.; doc. dr. sc. Sanja Popović-Grle, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. S. Kukulj, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Jordanovac 104, e-mail: suzanakukulj@gmail.com

Primljeno 27. prosinca 2012., prihvaćeno 30. kolovoza 2013.