

# NEKROTIZIRAJUĆI ENTEROKOLITISI U NOVOROĐENČADI LIJEČENE U KLINICI ZA PEDIJATRIJU KBC RIJEKA

---

**Petrović, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:902339>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-31**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ana Petrović

NEKROTIZIRAJUĆI ENTEROKOLITISI U NOVOROĐENČADI LIJEČENE U KLINICI ZA  
PEDIJATRIJU KLINIČKOGA BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ana Petrović

NEKROTIZIRAJUĆI ENTEROKOLITISI U NOVOROĐENČADI LIJEČENE U KLINICI ZA  
PEDIJATRIJU KLINIČKOGA BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.
3. Izv. Prof. dr. sc. Vlatka Sotošek Tokmadžić, dr. med

Rad sadrži 36 stranica, 6 slika, 1 tablicu , 70 literaturnih navoda.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem mentorici, doc. dr. sc. Ani Milardović, dr. med. na stručnom vodstvu i susretljivosti te pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji, rodbini, prijateljima i Lucijanu na pruženoj potpori i razumijevanju tijekom studija.

# SADRŽAJ

<b>UVOD</b> .....	1
Opći podaci.....	1
Patogeneza.....	1
Simptomi i klinička slika.....	4
Dijagnostika.....	5
Liječenje.....	6
Svrha.....	8
<b>BOLESNICI I METODE</b> .....	9
Statistička analiza.....	10
<b>REZULTATI</b> .....	11
<b>RASPRAVA</b> .....	17
<b>ZAKLJUČAK</b> .....	26
<b>SAŽETAK</b> .....	27
<b>SUMMARY</b> .....	28
<b>REFERENCE</b> .....	29
<b>PRILOZI:</b> .....	34
<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	36

## **POPIS SKRAĆENICA**

NEK- nekrotizirajući enterokolitis

LBW- niska rodna težina (eng. Low birth weight)

VLBW- veoma niska rodna težina (eng. Very low birth weight)

ELBW- izrazito niska rodna težina (eng. Extremely low birth weight)

ASD- atrijski septalni defekt

DAP- perzistirajući ductus arteriosus (eng. Ductus arteriosus patent)

RTG- radiografija

DIK- diseminirana intravaskularna koagulacija

PPD- primarna peritonealna drenaža

CBC- kompletna krvna slika (eng. Complete blood count)

WBCC- diferencijalna krvna slika (eng. White blood cells count)

## **UVOD**

### **Opći podaci**

Nekrotizirajući enterokolitis (NEK) jedna je od najčešćih gastrointestinalnih hitnoća u novorođenčadi, karakterizirana ishemijskom nekrozom crijevne mukoze koja je povezana s upalom, invazijom organizama koji stvaraju plin i disekcijom toga plina u crijevnu stijenku i portalni venski sustav (1).

To je najčešće bolest prematurno rođene djece s incidencijom od 1-3 na 1000 živorođene djece, koja se osobito javlja u nedonoščadi vrlo niske rodne težine (VLBW <1500g) te izrazito niske rodne težine (ELBW<1000g) i ujedno čini 7.7 % prijema na odjele neonatalne intenzivne njege (2). Incidencija NEK-a opada s porastom gestacijske dobi, a raste obrnuto proporcionalno rodnoj težini te iznosi oko 6% kod VLBW te 9 % kod ELBW novorođenčadi (3).

Pojava NEK-a različita je u pojedinim zemljama. Sustavni pregled incidencije neonatalnog nekrotizirajućeg enterokolitisa u visoko razvijenim zemljama pokazao je razliku od 2-7%, u pojavi NEK-a kod djece koja su rođena <32 tjedna gestacije, te razliku, od 5-22%, među onima s rodnom težinom <1000g, među navedenim zemljama. Razlozi međunarodne varijacije u učestalosti nisu u potpunosti razjašnjeni te otvaraju prostor za daljnja istraživanja (4).

### **Patogeneza**

Patogeneza same bolesti još uvijek nije poznata. Radi se o heterogenoj bolesti s jasno definiranim čimbenicima rizika, ali nejasnim mehanizmom nastanka.



Jedan od najvažnijih čimbenika rizika je već spomenuti prematuritet, odnosno rođenje prije navršenog 37.tjedna gestacije (5). Približno 90% slučajeva NEK-a javlja se u ove djece (6). To se tumači činjenicom povećane permeabilnosti stijenke i bakterijske invazije zbog nedovoljno razvijene crijevne obrambene barijere, gdje patogene bakterije nesmetano prelaze iz lumena u okolno tkivo uzrokujući upalu i otpuštanje citokina (7). Oslabljena obrana sluznice posljedica je smanjenog broja Panethovih stanica koje luče lizozime i antimikrobne peptide (8), neadekvatnom funkcijom čvrstih spojeva između epitelnih stanica koji povećavaju propusnost za bakterije (9) te smanjenom koncentracijom faktora rasta, posebice EGF, koji je zaslužan za razvoj i očuvanje crijevne barijere (10). Kolonizacija komenzalnih bakterija, zaštitnika i sudionika u postnatalnom sazrijevanju crijeva, također je poremećena u nedonoščadi koja su razvila NEK (11). Rast i razmnožavanje bakterija unutar organizma pospješuje smanjena koncentracija zaštitnih crijevnih faktora - imunoglobulina A, enzima pepsina i proteaza te laktoferina kao i povećana koncentracija želučanog pH (12). Nedovoljno razvijena funkcija crijeva u nedonoščadi onemogućuje potpunu razgradnju i apsorpciju nutrijenata. Kao rezultat navedenog, dolazi do nakupljanja produkata bakterijske fermentacije, nastalih neprikladnom razgradnjom ugljikohidrata i masti te do posljedičnog oštećenja crijevne mukoze (13).

Sljedeći čimbenik koji se povezuje s razvojem NEK-a je enteralno hranjenje. 90 % nedonoščadi hranjeno na taj način razvije bolest (14), iako postoje istraživanja koja pokazuju da minimalno enteralno hranjenje ne povećava incidenciju NEK-a (15). Hranjenje majčinim mlijekom pak ima pozitivan učinak na sprječavanje razvoja istog. Ono smanjuje upalu, smanjuje crijevni Ph što omogućuje rast nepatogenih bakterija koje ujedno onemogućuju kolonizaciju patogenih. Također, majčino mlijeko poboljšava motilitet crijeva koji sprječava stazu hrane i smanjuje crijevnju permeabilnost, a sadrži i

zaštitne faktore poput PAF acetilhidrolaze, sekretorni IgA, IL-10, IL-11 i EGF za kojeg se vjeruje da služi za razvoj i očuvanje crijevne barijere. Snižene vrijednosti EGF-a bilježe se u onih koji razviju NEK (16).

Primarna infekcija nekomenzalnim bakterijama poput *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* i *Clostridium difficile* mogu uzrokovati oštećenje crijevne sluznice i stvoriti preduvjete za razvoj NEK-a (17). Proces se može dodatno komplicirati razvojem upale i otpuštanjem različitih medijatora. Visoke koncentracije upalnih citokina, uključujući TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 te PAF koreliraju s povećanom incidencijom i težinom kliničke slike NEK-a (18).

Lijekovi i ostala stanja koja utječu na otpuštanje citokina i stvaranje kisikovih radikala povezuju se s razvojem bolesti (19). Primjerice, niske koncentracije magnezija i bakra mogu uzrokovati crijevnu ozljedu (20). Također, primjena hiperosmolarnih lijekova poput teofilina, fenobarbitala i multivitamina ima negativan učinak (21). Antagonisti H<sub>2</sub> receptora povezuju se s povećanom incidencijom NEK-a. Objašnjenje se tumači smanjenjem koncentracije želučane kiseline uporabom istih, koja posljedično stvara medij za rast i razmnožavanje bakterija (22). Ozljeda sluznice i upala mogu poremetiti ravnotežu endogenih vazoaktivnih agensa uzrokujući pritom promjene u vaskularnom otporu i mikrocirkulaciji koji za posljedicu imaju mogućnost nastanka ozljede i razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa (23). Transfuzija crvenih krvnih stanica unutar jednog tjedna od nastanka bolesti nekada je predstavljala važan rizični čimbenik (24), dok najnovija istraživanja pokazuju kako pojava NEK-a nije povezana s transfuzijom krvnih pripravaka, već s teškom anemijom (hemoglobin <8g/dL) čiji je ona samo pokazatelj (25).

Dok se NEK u nedonoščadi najčešće pojavljuje zbog navedenih rizičnih čimbenika, NEK u terminski rođene djece posljedica je nekog podležećeg stanja koji dovodi do cirkulacijske nestabilnosti, poput kongenitalne srčane bolesti- atrijski septalni defekt (ASD), perzistirajući ductus arteriosus (DAP), perinatalne asfiksije, sepse, policitemije, intrauterinog zastoja rasta, respiratornih bolesti (26).

### **Simptomi i klinička slika**

Većina djece koja razviju NEK su zdrava, adekvatno hranjena s pratećim rastom i razvojem (27). Prvi česti znak pojave bolesti je intolerancija hrane sa želučanom retencijom. Vrijeme pojave simptoma je obrnuto proporcionalno gestacijskom periodu (28). Nedonoščad rođena prije 26.tjedna ima medijan pojavnosti NEK-a oko 23 dana, dok oni rođeni u 31. i više tjednu razviju bolest unutar 11 dana. Klinička prezentacija NEK-a očituje se nespecifičnim znakovima poput apneje, letargije, odbijanja hrane, temperature (29) kao i specifičnim abdominalnim znakovima poput distenzije abdomena, osjetljivosti, retencije želučanog sadržaja, povraćanja, proljeva, hematokezije (30).

Težina i ozbiljnost bolesti procjenjuje se na temelju specifičnih i sistemskih znakova te radioloških nalaza koristeći se Bellovim bodovnim kriterijima (31). Jedinствeno sustavno bodovanje korisno je u usporedbi slučajeva, kao i u pripremi liječenja, iako je liječenje više usmjereno prema vidljivim kliničkim znakovima nego prema striktno određenom Bellovom stadiju. Svaki viši stadij sadrži karakteristike prethodnog uz dodatne nalaze u skladu s ozbiljnosti bolesti (prilog 1).

Stadij I, takozvani suspekti NEK, karakteriziran je nespecifičnim sistemskim znakovima uz distenziju abdomena, želučanu retenciju s povećanim želučanim zalihamama te na krv

pozitivnu stolicu. Razlika IA i IB je u odsutnosti hematemeze. Postoje dileme je li stadij I zapravo NEK ili samo intolerancija hrane odnosno ileus vezan uz prematuritet (32).

Stadij II, dokazani NEK, prezentira se odsutnom peristaltikom s ili bez abdominalne osjetljivosti. IIA je blaži oblik dok su IIB i IIC umjerenog tipa s blažom metaboličkom acidozom i trombocitopenijom. Radiološki nalaz može uključivati pneumatozu crijeva i zrak u portalnoj veni (33).

Stadij III, uznapredovali NEK, najteži je oblik ove bolesti. Karakterizira ga perforacija crijeva vidljiva kao pneumoperitoneum u stadiju IIIB, ili intaktno crijevo u stadiju IIIA uz tipičnu hipotenziju, apneju, bradikardiju i znakove peritonitisa, te metaboličku acidozu, neutropeniju i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju.

### **Dijagnostika**

Dijagnoza NEK-a temelji se na već spomenutim kliničkim i radiološkim nalazima. Procjena suspektog NEK-a uključuje slikovne pretrage, krvne nalaze, analizu stolice te evaluaciju sepse. Ključna pretraga je radiografija (RTG) abdomena kojim se potvrđuje dijagnoza i prati progresija bolesti. Ukoliko radiogram ne odaje konkretne informacije, liječenje se započinje temeljem kliničke slike. RTG se obavlja u ležećoj poziciji (34), iako je moguće i u bočnoj poziciji na lijevom boku ukoliko se sumnja na pneumoperitoneum u razvijenoj bolesti. Prvih nekoliko dana bolesti, ili do poboljšanja, RTG se obavlja svakih 8-12 sati radi praćenja tijeka bolesti. Važni nalazi radiograma su abnormalni nalaz plina vidljiv u ranijim stadijima bolesti, pneumatoza crijeva odnosno mjehurići zraka u stijenci tankog crijeva kao patognomonični znak NEK-a (35), pneumoperitoneum ukoliko je perforacija prisutna ili znak perforacije i nekroze crijeva vidljiv kao ostatak fiksirane crijevne petlje. Također, znak mogućeg NEK-a je i prisutnost zraka u portalnom

venskom sustavu za koju se vjerovalo da korelira s negativnim ishodom i velikim posljedicama, no dvanaestogodišnje istraživanje pokazalo je da nema razlike u konačnici između onih s i bez navedenog stanja (36). Razlike su uočene između radioloških nalaza i gestacijske dobi, gdje je primjećeno da se znakovi NEK-a neće očitovati u vrlo niskoj gestacijskoj dobi, dok će u onih starijih od 37. tjedna gestacije s prisutnom bolesti biti vidljivi svi znakovi iste (37). Sve češće je u uporabi dijagnostika ultrazvukom (38) kojim se lakše identificiraju nakupine zraka u portalnom sustavu nevidljive radiografijom. Color Doppler je mnogo osjetljiviji u detekciji crijevne nekroze (39).

Laboratorijski nalazi u dijagnostici NEK-a uključuju kompletnu krvnu sliku, biokemiju i koagulogram ukoliko je prisutna trombocitopenija s krvarenjem jer je moguć razvoj diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK-a). Glavni parametri povezani s NEK-om su nizak broj trombocita, metabolička acidoza i visoke razine glukoze u krvi (40). Sepsa je glavni prateći sudionik stanja povezanih s NEK-om, stoga je evaluacija iste važan korak u dijagnostici radi moguće primjene adekvatne antibiotske terapije (41). Diferencijalnodijagnostički važno je razlikovati NEK od ostalih stanja koja u pozadini imaju rektalno krvarenje, distenziju abdomena, retenciju želučanog sadržaja ili perforaciju crijeva (42). Takva stanja uključuju infektivni enteritis, spontanu perforaciju crijeva, Hirschsprungovu bolest, analne fisure, neonatalni apendicitis, alergiju na kravlje mlijeko. Ključnu ulogu u dijagnozi ima radiološki nalaz pneumatoze crijeva koji nije prisutan u ostalim stanjima.

## **Liječenje**

Način liječenja NEK-a ovisi o težini bolesti određenoj Bellovim kriterijima. Pribjegava se konzervativnom liječenju, osim u slučajevima uznapredovale bolesti ili perforacije kada je indicirano operativno liječenje. Konzervativno liječenje uključuje simptomatsku

terapiju, antibiotsku te laboratorijsko i radiološko praćenje. Praćenje se nastavlja svakih 12-24 sata, odnosno svaki 6-12 sati u početnom stadiju bolesti pa sve do potpunog poboljšanja odnosno ozdravljenja. Antibiotska terapija uvodi se odmah nakon uzimanja uzoraka za kulturu i započinje antibioticima širokog spektra (43). Najčešće korištene kombinacije antibiotika su ampicilin, gentamicin i metronidazol, ili, vankomicin, gentamicin i piperacilin-tazobaktam u trajanju od 10-14 dana (44). Uporaba određenih antibiotika ovisi o rezistenciji u određenoj ustanovi.

U slučaju neadekvatnog odgovora na konzervativnu terapiju, ili opsežne nekroze i perforacije crijeva, indicira se kirurška intervencija. Metoda izbora je primarna peritonealna drenaža (PPD) s postavljanjem intraabdominalnog drena u lokalnoj anesteziji (45). Ova metoda je iznimno dobra u nedonoščadi ekstremno niske rodne težine. Alternativa navedenoj je laparotomija u općoj anesteziji, u slučaju opsežne nekroze i nemogućnosti postavljanja drena. Moguće su brojnije komplikacije i reanastomoza 8-12 tjedana nakon zahvata. Nema razlike u stopi mortaliteta među navedenim metodama.

Zbog napretka u neonatalnoj intenzivnoj njezi, ranijoj dijagnozi i agresivnim metodama liječenja 70 do 80 posto djece oboljele od NEKa danas preživi (46). Polovina preživjelih ima trajne zaostale posljedice u vidu gastrointestinalnih komplikacija od kojih se izdvajaju strikture te sindrom kratkog crijeva sa značajnom malapsorpcijom i rizikom od sepse, kolestaze i zatajenja jetre. Od ostalih komplikacija moguć je zastoj u rastu kao i neurološko sazrijevanje.

## **Svrha**

Svrha našeg istraživanja je dobiti uvid u brojnost pacijenata s dijagnozom NEK-a u Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka u razdoblju 2013.-2018. godine te utvrditi povezanost poznatih faktora rizika s razvojem bolesti. Također, istražiti korelaciju pojedinih faktora s konačnim ishodom bolesti.

## **BOLESNICI I METODE**

Retrospektivno smo evidentirali povijesti bolesti svih pacijenata liječenih u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka, u razdoblju od 2013.-2018. godine, te one s dijagnozom NEK-a uključili u naše istraživanje.

Posebnu smo pozornost obratili na nedonošćad, rođenu prije 37.tjedna gestacije, budući da smo očekivali veću mogućnost razvoja bolesti u takve djece. Dijagnoza NEK-a postavljena je kombinacijom odgovarajućih fizikalnih, anamnestičkih, laboratorijskih i radioloških nalaza. Nakon uvida u dijagnozu, bilježili smo određene parametre koji su nam služili u daljnjem istraživanju (prilog 2). Parametri su uključivali osnovne podatke kao što su dužina gestacije, rodna težina, način poroda, komplikacije pri porodu i pridružena stanja koja mogu uzrokovati cirkulacijsku nestabilnost, poput kongenitalnih srčanih bolesti, perinatalne asfiksije, policitemije, nadalje, uzeli smo u obzir primjenu umbilikalnog katetera i podatke o empirijskoj antibiotskoj terapiji, vrsti i trajanju iste, te eventualnoj pozitivnoj hemokulturi prije dijagnoze NEK-a. Svakom od bolesnika učinjena je kompletna krvna slika, diferencijalna i biokemijska analiza, a od važnosti smo procijenili podatke o anemiji i transfuziji eritrocita kao i vrijednosti trombocita i bijele krvne loze. U konačnici, naglasak smo stavili na samu simptomatologiju bolesti (distenzija abdomena, retencija želučanog sadržaja, intestinalno krvarenje), kliničku prezentaciju, radiološke nalaze (pneumatoza, pneumoperitoneum, zrak u veni porte), liječenje te prije i postoperacijsku prehranu.

Praćen je i bilježen daljnji razvoj komplikacija i konačni ishod u vidu potpunog ozdravljenja, smrti, ili doživotnih posljedica vezanih uz bolest, primjerice sindrom kratkog crijeva.



Također, bilježeni su podaci o načinu prehrane navedenih bolesnika te su podijeljeni na one hranjene majčinim mlijekom, mliječnom formulom ili enteralno.

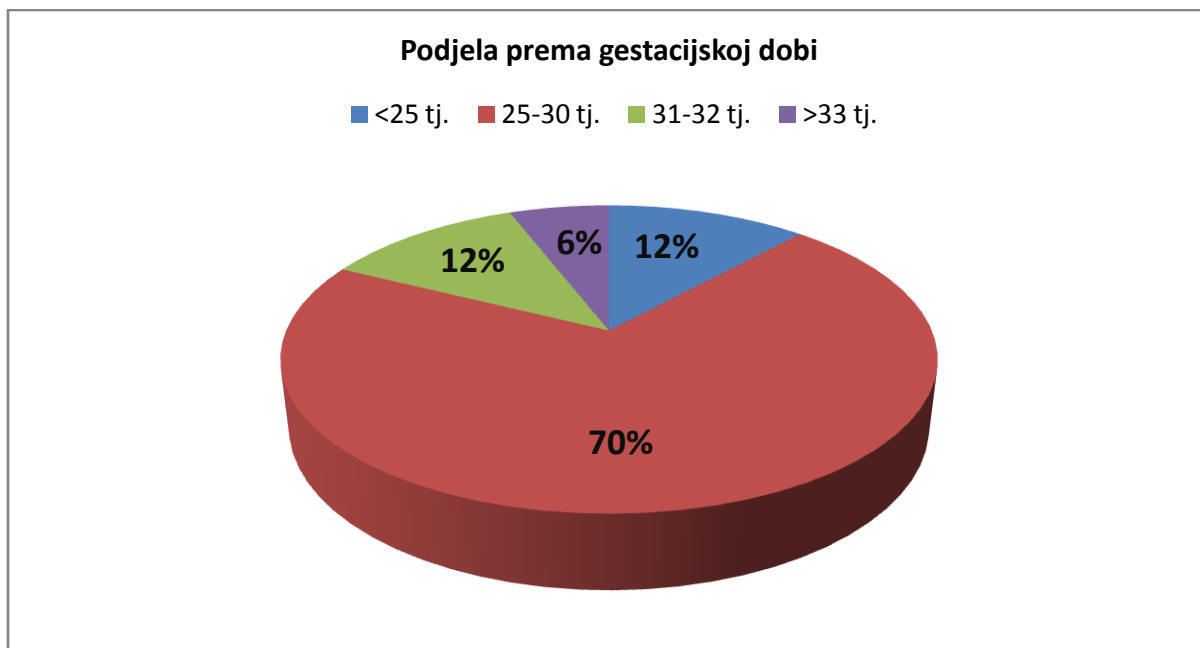
Konačno svi podaci su uneseni u tablicu i podvrgnuti statističkoj obradi.

### **Statistička analiza**

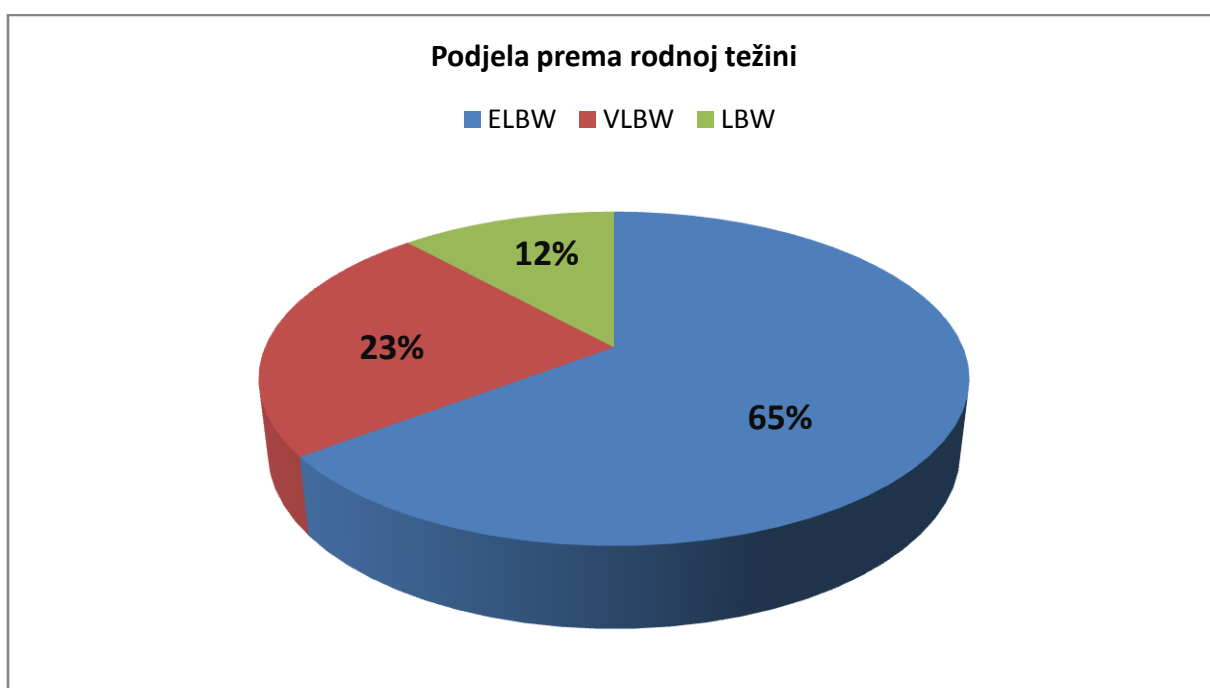
Podaci su obrađeni u programu Excel koristeći korelacijske i regresijske funkcije. Kao ovisnu varijablu koristili smo ishod bolesti, a nezavisne varijable bile su pojedinačno svaki od navedenih rizičnih čimbenika. Budući da statističke funkcije Excela nije moguće testirati opisnim varijablama, pridružili smo im numeričke vrijednosti, 2 za zdravlje, 1 za bolesti, 0 za smrtni ishod te po istom principu dodijelili numeričke vrijednosti nezavisnim varijablama. Jednom kad smo varijablama dodijelili vrijednosti, koristili smo funkcije Correlation kako bi utvrdili kakva je i kolika povezanost zavisne i nezavisne varijable. Vrijednosti korelacije kreću se od -1 koja predstavlja potpunu negativnu korelaciju, 0 za nepostojeću korelaciju i 1 za potpunu pozitivnu korelaciju odnosno da jedno obilježje tj. rizični čimbenik u potpunosti utječe na konačni ishod. U konačnici smo koristili funkciju Regression kako bi utvrdili jesu li varijable značajne u modelu. Svi su testovi provedeni uz primjenu razine statističke značajnosti  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

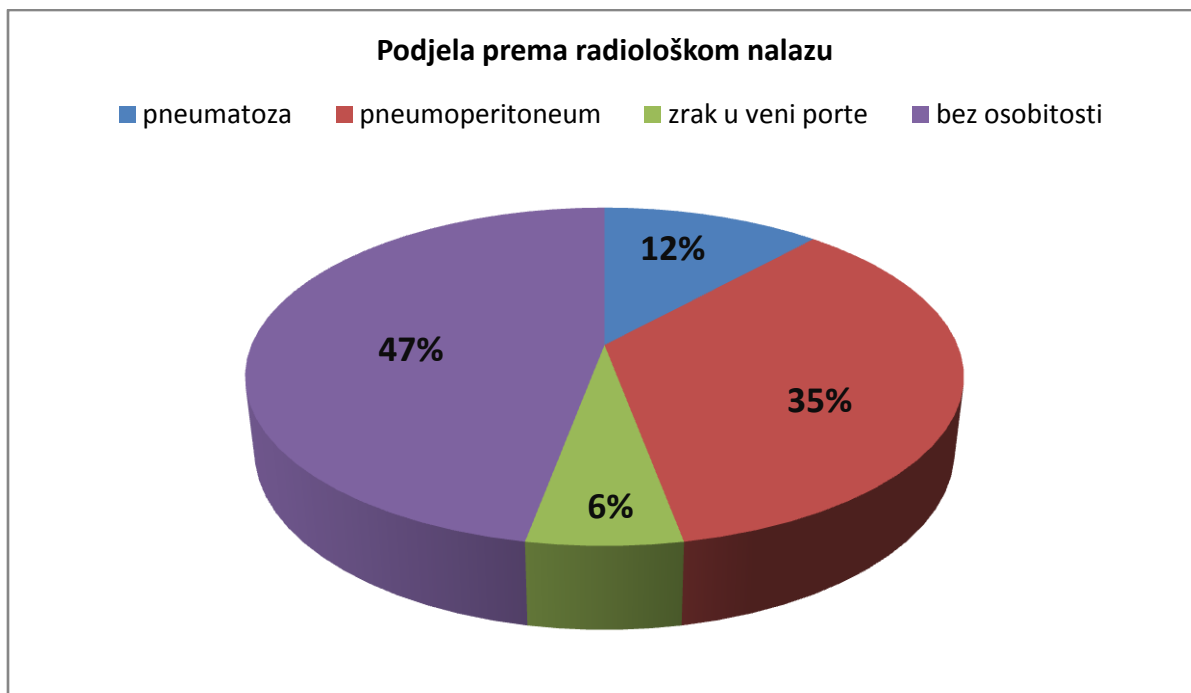
Ukupno je analizirano 17 pacijenata, od čega 11 dječaka (64,7%) i 6 djevojčica (35,3%). Postotni udio rođenih u određenom periodu gestacije, točnije prije navršenih 25 tjedana, 25-30 tjedana, 31-32 tjedna i više od 33 tjedna, prikazan je na slici 1. Nadalje, postotni udio rođenih s određenom rodnom težinom, karakteriziranih kao ELBW, VLBW i LBW, prikazan je na slici 2. Pojavnost specifičnih radioloških znakova kod naših pacijenata, prikazana je na slici 3. 16 pacijenata (94,1%) imalo je karakteristične simptome distenzije abdomena i retenciju želučanog sadržaja, dok se samo 1 prezentirao intestinalnim krvarenjem. 11 pacijenata (64,7%) imalo je perforaciju crijeva, a posljedična primijenjena terapija prikazana je na slici 4. Prijeoperativni način prehrane prikazan je na slici 5. 13 pacijenata (76,5%) imalo je dijagnosticiranu jednu od prirođenih srčanih grešaka (ASD, DAP). 1 pacijent nije bio intubiran, mehanički ventiliran i primio surfaktant pri porodu, te isti, jedini nije imao umbilikalni kateter i empirijsku antibiotsku terapiju. Na 13 pacijenata primjenjivana je antibiotska terapija duže od 5 dana. Njih 14 (82,3%) razvilo je sepsu, a acidoza se pojavila u 12 pacijenata (70,5%). Anemiju je imalo 7 pacijenata, a transfuziju eritrocita primilo njih 13. Hiperosmolarni lijekovi korišteni su u terapiju kod 11 pacijenata, a probiotik kod njih 6. Odnosi navedenog prikazani su na slici 6. U konačnici, umrlo je 9 pacijenata (52,9%), a preživjelo te u potpunosti ozdravilo njih 7 (41,1%). 1 dijete kronično boluje od komplikacija vezanih uz probavni sustav.



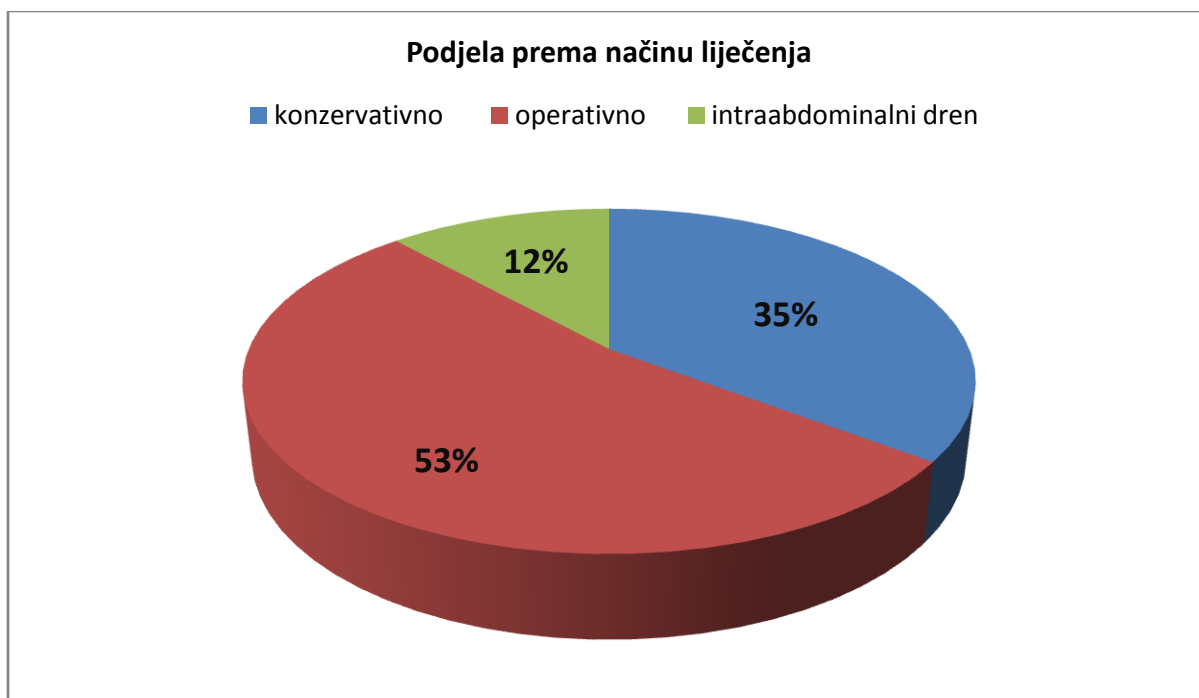
Slika 1. Udio pacijenata u određenoj gestacijskoj skupini



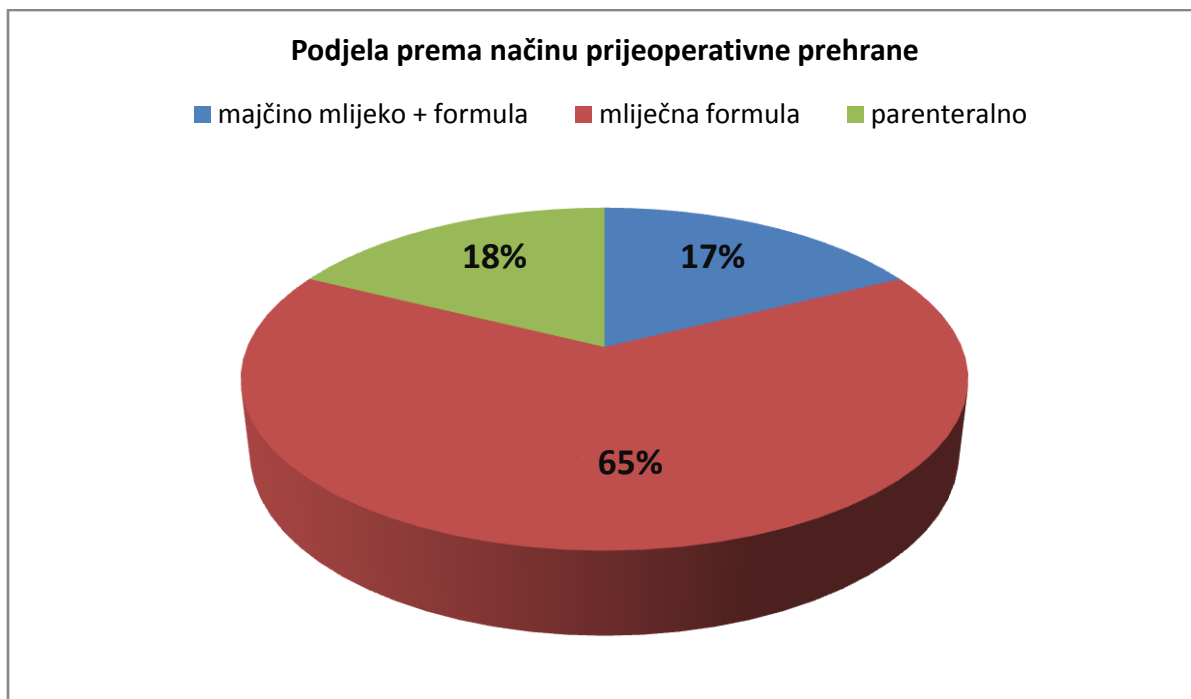
Slika 2. Udio pacijenata u određenoj težinskoj kategoriji (ELBW<1000g, VLBW <1500g, LBW<2500g)



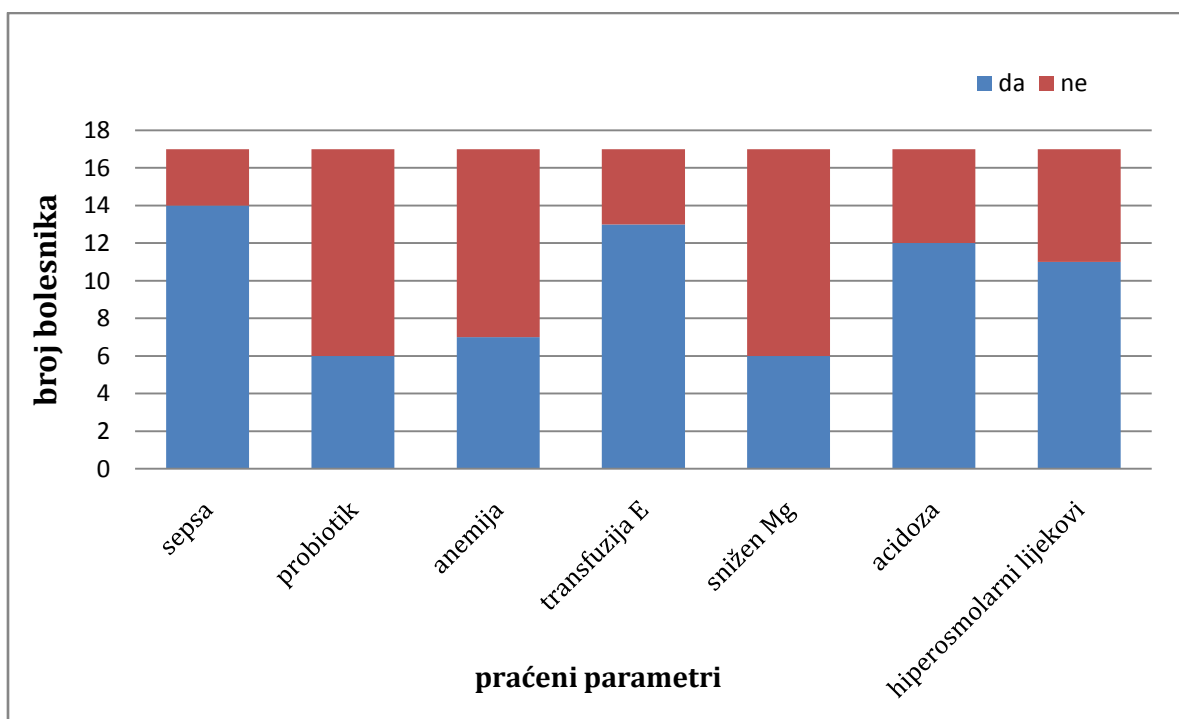
Slika 3. Udio prisutnih radiološki nalaza kod naših pacijenata



Slika 4. Udio pacijenata u primjenjenoj terapiji



Slika 5. Udio pacijenata u određenoj vrsti prijeoperativne prehrane



Slika 6. Prikaz broja pacijenata s (plava) i bez (crvena) određene karakteristike te njihov međusobni odnos

Ispitane su i korelacije između određenih karakteristika naših pacijenata (rodna težina, gestacija, način poroda, prehrana majčnim mlijekom, cirkulacijske nestabilnosti, anemija, sepsa, acidoza, transfuzija eritrocita, korištenje probiotika i hiperosmolarnih lijekova, antibiotska terapija duža od 5 dana, pneumatoza kao radiološki znak, prisutnost perforacije i terapija) i zdravlja kao konačnog ishoda. Podaci su prikazani u tablici 1. Pozitivnu korelaciju određuje vrijednost R koeficijenta  $>0,5$ . Utvrđena je pozitivna korelacija između gestacijske dobi ( $R=0,68$ ) koja je statistička značajna ( $p=0,002$ ). Također, pozitivnu korelaciju uz statistički značajnu vrijednost, imaju i rodna težina ( $R=0,609$ ,  $p=0,009$ ), transfuzije eritrocita ( $R=0,643$ ,  $p=0,049$ ) te cirkulacijska nestabilnost u vidu ASD, DAP ( $R=0,537$ ,  $p=0,026$ ). Ostale navedene varijable ne koreliraju s ishodom i nisu statistički značajne.

Tablica 1. Korelacije pojedinih varijabli u odnosu na ozdravljenje kao konačni ishod

<b>Varijable korelirane s ishodom- ozdravljenje</b>	<b>Regresijski R koeficijent</b>	<b>p- vrijednost</b>
<b>Rodna težina</b>	0,609186	0,009438
<b>Gestacija</b>	0,682835	0,002520
<b>Način poroda</b>	0,07886	0,763529
<b>Prehrana majčinim mlijekom</b>	0,463984	0,060641
<b>Perforacija</b>	0,345874	0,173871
<b>Terapija</b>	0,241466	0,350470
<b>Cirkulacijska nestabilnost</b>	-0,537258	0,026148
<b>Primjena antibiotika &gt;5 dana</b>	-0,355788	0,161052
<b>Probiotik</b>	0,090228	0,730555
<b>Anemija</b>	0,263981	0,211934
<b>Transfuzija eritrocita</b>	-0,643790	0,049
<b>Leukociti</b>	-0,43209	0,083259
<b>Sepsa</b>	0,377023	0,135752
<b>Acidoza</b>	-0,0552	0,833335
<b>Hiperosmolarni lijekovi</b>	0,165418	0,525767
<b>Pneumatoza</b>	-0,267849	0,298619

## RASPRAVA

Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi postoji li povezanost između promatranih faktora (rodna težina, gestacija, način poroda, komplikacije pri porodu, primjena umbilikalnog katetera, cirkulacijska nestabilnost, empirijska antibiotska terapija i primjena iste duže od 5 dana, prisutstvo perforacije crijeva, primjena raznih lijekova, sepsa, probiotik, anemija, transfuzija eritrocita, vrijednost leukocita, niske razine Mg, acidoza, radiografski znakovi, hiperosmolarni lijekovi) i razvoja NEK-a, odnosno utvrditi njihovu korelaciju s konačnim ishodom bolesti. Registrirani su svi bolesnici s minimalno jednim simptomom NEK-a, distenzijom abdomena, retencijom želučanog sadržaja ili intestinalnim krvarenjem. Radiološki su obrađeni, ležeći u PA poziciji, te su zabilježeni nalazi pneumatoze, pneumoperitoneuma ili zraka u portalnoj veni, ukoliko su bili vidljivi. Podvrgnuti su jednoj od tri vrste liječenja, medikamentoznoj, operativnoj ili peritonealnoj drenaži.

Incidencija NEK-a opada s porastom gestacijske dobi i rodne težine (28). Istraživanje provedeno od strane National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 1999.-2001. godine prikazuje sljedeće podatke: rodna težina od 401g-750g povezana je s 11,5% slučajeva NEK-a dok je ona od 1251g-1500 povezana s 4% slučajeva (3). Nadalje, Rees i sur. u svom istraživanju navode da incidencija NEK-a, u novorođenčadi rodne težine <1000g i gestacijske dobi <26 tjedana, iznosi 14% (47). Holman i sur. ,nakon 13-ogodišnjeg istraživanja provedenog u SAD-u, utvrđuju kako je stopa mortaliteta obrnuto proporcionalna gestacijskoj dobi i rodnoj težini (48).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su slične rezultate. Sklonost pojavi NEK-a veća je u prematurno rođene djece (svi pacijenti rođeni su prije 35. tjedna gestacije), kao i u djece s nižom rodnom težinom (11 pacijenata ELBW, 4 VLBW, 2 LBW). Jednako tako, u



korelaciji s ishodom, uočena je pozitivna korelacija između gestacijske dobi i rodne težine s ozdravljenjem, koja je ujedno i statistički značajna. U prevedenom, djeca s većom gestacijskom dobi, imala su viši stupanj ozdravljenja od NEK-a, kao i ona s većom rodnom težinom.

Istraživanja provedena na temu povezanosti prehrane i razvoja NEK-a pokazuju pozitivan utjecaj majčinog mlijeka, u usporedbi s mliječnom formulom, na smanjenje rizika za razvoj bolesti (49). Quingley i sur. u svojoj metaanalizi provedenoj 2014.godine, opisuju povećanje rizika od 2.8 puta za nastanak NEK-a u djece hranjene mliječnom formulom u odnosu na majčino mlijeko (50). Dok Gamma i sur. u svome istraživanju navode da, uvođenje minimalno enteralnog hranjenja ne povećava rizik za nastanak NEK-a (51), Bombell i njegovi sur. u sustavnom pregledu provedenom među VLBW djecom, navode kako optimalno vrijeme započinjanja minimalnog enteralnog hranjenja, kao i optimalna početna doza hrane, nisu u potpunosti razjašnjeni, kao ni njihov utjecaj na smanjenje rizika od nastanka NEK-a (52). Zbog sve većeg broja otkrivenih pozitivnih učinaka majčinog mlijeka, kao početne prehrane novorođenčadi, mnoge bolnice pribjegavaju korištenju pasteriziranog mlijeka donora, ukoliko majka nije u stanju dojiti (53).

Među ispitanom populacijom na našoj Klinici, samo 3 djece hranjeno je majčinim mlijekom, dok je 11 hranjeno mliječnom formulom i 3 parenteralno. 2 pacijenta, od ukupno 3 hranjena majčinim mlijekom, su bolnicu napustili kao potpuno zdrava djeca, bez zaostalih posljedica. To su ujedno i jedini koji su rođeni u 33., odnosno 35.tjednu trudnoće ubrojani u kategoriju LBW. 1 dijete, bez obzira na majčino mlijeko, nije preživjelo, no to bi se moglo pripisati činjenici da je rođeno u 25. tjednu trudnoće i težilo ukupno 670 g, uz dodatne komorbiditete. Unatoč dosadašnjim istraživanjima o

pozitivnom učinku majčinog mlijeka na smanjenje incidencije NEK-a, statistički neznačajan nalaz među našom populacijom možemo pripisati neadekvatnom broju sudionika u istraživanju. Faktor korelacije  $R=0,46$ , iznimno je blizak pragu pozitivne korelacije koji iznosi 0,50, te bi se istraživanje trebalo ponoviti na većem broju pacijenata.

Kolonizacija crijeva patogenim bakterijama igra ključnu ulogu u razvoju NEK-a. Hunter i sur. u svom radu naglašavaju ulogu komenzalnih bakterija u zaštiti od razvoja iste (54). Warner i sur., u prospektivnoj case-control studiji iz 2016. godine uočavaju nepotpunu kolonizacije komenzalnih bakterija u oboljelih od NEK-a (55). Također, navode porast broja patogenih bakterija u crijevu. Porast broja bakterija, uz povećanu permeabilnost stijenke crijeva, zbog oslabljene crijevne sluznice u prematurno rođene djece, dovode do translokacije bakterija u lumen te posljedične upale i otpuštanja citokina (7). Sve to za posljedicu ima veću mogućnost razvoja sepse, koja je čest prateći nalaz NEK-a (56). Rezultati retrospektivne studije, koju je proveo NICHD na 5693 ELBW djece, pokazuju kako i sama empirijska antibiotska terapija, u trajanju dužem od 5 dana, može utjecati na povećanje rizika za nastanak NEK-a (57). Prema rezultatima, 96% novorođenčadi prima antibiotsku terapiju s medijanom trajanja 5 dana. Svaki dodatni dan, nosi rizik za razvoj NEK-a i smrti, pogotovo u djece niske porođajne težine, niske gestacijske dobi i Apgar ocjene. Sličan nalaz je zabilježen u retrospektivnoj case-control studiji jednog centra, gdje je izloženost antibiotskoj terapiji dužoj od 10 dana, rezultirala trostrukim porastom rizika za razvoj NEK-a (58).

Sukladno tome, očekivali smo porast rizika u navedenim skupinama i kod naše djece, 82,3% djece razvilo je sepsu za vrijeme hospitalizacije, a njih 76,5% primalo je empirijsku antibiotsku terapiju u trajanju dužem od 5 dana. Međutim, u korelaciji s

ishodom, odnosno s negativnim posljedicama bolesti, nismo dobili statistički značajan nalaz tj. nije uočena povezanost navedenih karakteristika i negativnog ishoda bolesti. ( $R=0,355$ ,  $R=0,377$ ). To se može pripisati premalenom uzorku, budući da samo 4 djece nije primalo antibiotsku terapiju više od 5 dana. Naime, od njih 4, 3 je zdravo, a 1 je umrlo uslijed teških komplikacija prematuriteta (25. tjedna gestacije, 500g). Stoga je vidljivo, da bi statistički nalaz vjerojatno bio značajan kada bi istraživanje ponovili na većem uzorku.

Neka istraživanja nalažu uporabu probiotika, kao zaštitnika komenzalne bakterijske crijevne flore, i time sprječavanje rasta patogenih bakterija i razvoja upale (8). Neki pak autori navode da unatoč mogućem pozitivnom učinku probiotika, postoji proturječnost u određivanju sigurne doze, kvaliteti rezultata, kao i nedovoljnoj sigurnosti proizvoda, te stoga ne preporučuju uporabu istih (59). Rezultati jedne od najveći kliničkih studija, provedene na 1315 novorođenčadi, pokazali su da ne postoji razlika u incidenciji NEK-a (stadij II i III) između placebo grupe i onih koji su primali probiotik (60). Također, razlike nisu uočene niti u rastu, razvoju i mentalnim posljedicama bolesti.

Među našim pacijentima, njih 6 primilo je probiotik u terapiji. Postotak preživjelih bez posljedica, među njima iznosi 66%, što se ne može povezati sa značajnim uspjehom terapije. Proučavajući odnos pozitivnog i negativnog utjecaja probiotika na zdravlje, dobiveni rezultati pokazali su da je očekivana pozitivna korelacija iznimno niska ( $R=0,09$ ), odnosno da gotovo nema učinaka na ishod liječenja.

Proučavajući postojanje, odnosno stupanj anemije kod naših pacijenata, uočeno je da, unatoč teškoj kliničkoj slici, samo njih 7 je imalo, u odnosu na 10 koji nisu imali anemiju. Računajući faktor korelacije R ( $R=0,263$ ), došli smo da rezultata da utjecaj anemije na konačni ishod bolesti, nije značajan. Dosadašnja istraživanja su pokazala velik utjecaj

transfuzije krvnih pripravaka, kao pokazatelja anemije, na povećanje rizika za nastanak NEK-a (61). Zadnja velika multicentrična kohortna studija, provedena na 598 VLBW djece, navodi da nema razlike u stopi pojave NEK-a kod onih koji su primili transfuziju eritrocita u tjednu kada su razvili bolest, i onih koji nisu. Isto tako, navode da postoji povećan rizik od nastanka i posljedica bolesti u onih koji imaju ozbiljnu anemiju (hemoglobin <8g/dL) za razliku od drugih (25). Zanimljivo je da naši rezultati pokazuju obrnuto. Unatoč 7 osoba koje su imale anemiju, transfuziju eritrocita je primilo čak 13 (76,4%) pacijenata. Za razliku od statistički neznačajnog nalaza utjecaja anemije na konačni ishod u naših pacijenata, dobiveni podaci pokazali su negativnu korelaciju transfuzije eritrocita ( $R = -0,643$ ) s ozdravljenjem, odnosno povećanje stope mortaliteta u djece koja su primila transfuziju. Taj nalaz je, također, i statistički značajan ( $p = 0,049$ ). Razlike u nalazima možemo pripisati nedovoljnom broju studija provedenih na tu temu, kao i nemogućnosti otkrivanja uzročno-posljedične veze između anemije i razvoja NEK-a. Također, utjecaj može imati i sam stupanj anemije, budući da spomenuto istraživanje navodi kritični prag od 8 g/dL, a nisu poznate vrijednosti hemoglobina u naših pacijenata. Jedna od mogućnosti može biti i rodna težina, budući da se ovdje radi o VLBW djeci, dok su naši pacijenti većinski ELBW djeca. Navodi se i činjenica da hranjenje tijekom transfuzije, može imati učinak na sam ishod. Sve u svemu, otvorena su brojna pitanja, koja zahtijevaju daljnja istraživanja.

Ishemijski inzult crijevne stijenke, uzrokovan cirkulacijskom nestabilnosti, predstavlja jedan od glavnih uzroka nastanka NEK-a (62). U uzroke cirkulacijske nestabilnosti ubrajaju se brojna stanja, od perinatalne asfiksije, do respiratornog distres sindroma, kongenitalnih srčanih grešaka, umbilikalne kateterizacije, policitemije, anemije i transfuzije krvnih sastojaka. Prospektivna case-control studija provedena kod terminski rođene djece s kongenitalnom srčanom bolesti, pokazala je povezanost navedene s

povećanim rizikom nastanka NEK-a (63). Uslijed navedenih nalaza, željeli smo ispitati pojavnost rizika, kod prematurno rođene djece s cirkulacijskom nestabilnosti, te korelaciju s konačnim ishodom bolesti. 13 (76,5%) djece oboljelih od NEK-a, imalo je u podlozi neku od srčanih grešaka, DAP ili ASD, ili oboje, što ukazuje na veću pojavu bolesti u ovoj skupini. Također, primjećena je negativna korelacija ( $R=0,537$ ) navedenog stanja s ishodom bolesti, što znači da će osobe koje u pozadini imaju podležeću kongenitalnu srčanu bolest, imati manju šansu za ozdravljenje od NEK-a.

Ispitali smo i učinak umbilikalne kateterizacije na ishod bolesti. Iako samo 1 pacijent nije imao postavljen umbilikalni kateter, nije primjećena značajna korelacija navedenog s ishodom bolesti. Vjeruje se da su druga stanja u podlozi, poput sepse, RDS i rizika od smrti zbog niske porođajne težine i gestacije, odigrali ključnu ulogu u konačnom ishodu.

Iako se NEK češće pojavljuje u prematurno rođene djece, simptomi NEK-a bit će ranije uočljivi u djece više gestacijske dobi. Medijan pojave simptoma kod rođenih prije navršenog 26.tjedna trudnoće iznosi 23 dana, a nakon 31.tjedna, 11 dana (64). Prvi, najčešći simptom NEK-a, jest intolerancija hrane sa želučanom retencijom. 16 naših pacijenata prezentiralo se simptomima distenzije abdomena uz retenciju želučanog sadržaja, dok je samo 1, kao prvi znak bolesti, imao intestinalno krvarenje. Prema parametrima za Bell-ovo stupnjevanje, proučavali smo prisutnost acidoze, vrijednosti trombocita i krvnog tlaka, kao i radiološki nalaz pneumatoze/pneumoperitoneuma te moguću perforaciju. Istraživanja su pokazala da snižen broj trombocita uz metaboličku acidozu, korelira s povišen rizikom za nastanak i težinu same bolesti (65). Od ukupno 17, 11 (64,7%) naših pacijenata imalo je snižene trombocite, jednako tako 11, snižen krvni tlak, dok je acidozu imalo njih 12 (70,5%). Međutim, ni u jednoj od navedenih kategorija, nije uočena direktna korelacija s ishodom bolesti. To se pripisuje činjenici,

kako su navedeni parametri zapravo odraz nekog ozbiljnijeg stanja u pozadini, primjerice RDS-a ili sepse, te ne mogu direktno utjecati na sam ishod bolesti. Nakon evaluacije svih podataka, naše smo pacijente svrstali u određene Bellove stadije. 11 pacijenata s perforacijom, pripalo je direktno IIIB stadiju. Ostalih 6, praćeno je prema gore navedenim parametrima, te ih je 4 ubrojeno u IIIA stadij, a 2, koji nisu imali acidozu, nizak krvni tlak i nizak broj trombocita, uz uredan radiološki nalaz, svrstani su u kategoriju II. Od svih navedenih pacijenata, 8 ih nije imalo patološki radiografski nalaz, bez obzira na distenziju abdomena. Kod njih 6, uočeni su znakovi pneumoperitoneuma, 2 ih je imalo vidljivu pneumatozu i 1 zrak u veni porte. Vjerovalo se, da je zrak u veni porte, jedan od glavnih prediktora lošeg ishoda NEK-a i da zahtjeva kirurško liječenje. Istraživanje provedeno na 194 novorođenčadi, 1991-2003., dokazalo je, da nema razlike u stopi preživljenja među onima s i bez navedenog nalaza (36), Stoga, naš rezultat neutralnog utjecaja radioloških nalaza ( $R=-0,267$ ) na konačni ishod bolesti, možemo smatrati adekvatnim. Prisutnost pneumoperitoneuma govori o ozbiljnosti bolesti, ali ne povezuje direktno nalaz s ishodom.

Liječenje NEK-a ovisi o Bellovom stupnju, odnosno o težini kliničke slike. Započinjemo ga antibiotskom terapijom, širokog spektra, najčešće kombinacijom vankomicin-meropenem ili metronidazol. Nastavak konzervativnog liječenja, moguće je isključivo u bolesnika bez prisutne perforacije crijeva, odnosno bez prisutnog peritonitisa. U suprotnom, indicirano je kirurško liječenje. Vode se mnoge polemike o izboru adekvatnog kirurškog liječenja – laparotomija s postavljanjem ileostome ili primarna peritonealna drenaža. Multicentrična kontrolirana studija, provedena na 117 djece s razvijenim NEK-om, navodi da nema razlike u stopi mortaliteta između onih podvrgnutih laparotomiji nasuprot PPD (66). Također, navodi da nema razlike ni u dužini oporavka, kao ni u dužini primjene postoperativne parenteralne prehrane.

Randomizirana studija, provedena na 69 ELBW djece s pneumoperitoneumom, također navodi da nema razlike u stopi preživljenja između dviju grupa, te navodi da se čak 74% djece nakon PPD moralo podvrgnuti laparotomiji (67). Rezultati istraživanja kohortne studije, provedene od strane NICHD, slični su navedenima, no ukazuju na nepravilan odabir uzorka. Naime, pacijenti podvrgnuti laparotomiji, bili su više rodne težine, više gestacijske dobi, spontano su disali te nisu bili hipotenzivni, za razliku od onih podvrgnutih PPD (68). Stoga nalazi nisu adekvatni. Zbog olakšanog načina izvođenja, te uporabe lokalne anestezije, danas se pribjegava izvođenju PPD, barem kao početne kirurške terapije, te u ELBW djece, koja nisu u stanju podnijeti opću anesteziju i velike operacije (45).

Evaluacijom naših podataka, dobili smo sljedeće: svi pacijenti primali su standardnu antibiotsku terapiju širokog spektra. Od 11 pacijenata, koji su imali zabilježenu perforaciju crijeva, njih 2 je dobilo intraabdominalni dren, dok je kod preostalih 9 (52%) učinjena laparotomija. Ostalih 6 liječeno je konzervativno, tj. simptomatski. Od 2 pacijenta s postavljenim drenom, nijedan nije preživio, dok je od ostalih 9 podvrgnutih laparotomiji, 5 umrlo, 3 ozdravilo i 1 imalo trajne posljedice povezane s crijevom. Sveukupno 7 (63,9%) od 11 djece, liječeno operativno, je umrlo. To možemo pripisati, između ostaloga, težini bolesti. Svega 2 od 6 djece (33,3%), liječeno konzervativno, je podleglo bolesti. To pokazuje sličnost s dosadašnjim istraživanjima provedenim na temu mortaliteta u čijoj je podlozi NEK. Naime, analize dviju baza podataka, od 20822 djece s NEK-om, pokazale su dvostruko veću stopu mortaliteta kod djece liječene kirurški (obje metode) od onih liječenih konzervativno (69). Hull i sur. u svom radu, provedenom na 188 703 djece, također navode identične rezultate (70). Mortalitet je ujedno i direktno povezan s rodnom težinom (46), te 88% ukupnog mortaliteta u naše djece, čine oni <1000g (ELBW).

Unatoč unaprijeđenju neonatalnih jedinica intenzivne njege, mogućnosti rane dijagnoze i agresivne terapije, smrtnost od NEK-a je i dalje velika. Na europskoj razini, ona iznosi 20-30%. Na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka, u razdoblju od 2013-2018. iznosi 53%, među onima oboljelim od NEK-a. Podatke o smrtnosti u odnosu na druge bolesti nemamo. Navedeni viši rezultati mogu se protumačiti činjenicom da se, osim djece iz riječkog rodilišta, radi o djeci iz rodilišta gravitirajućih ustanova, uz pretpostavku da se ta skupina pacijenata ondje liječi konzervativno.

Studija je ograničena malim uzorkom (samo 17 pacijenata), no unatoč tome, pokazala je mnoge sličnosti s dosadašnjim istraživanjima, i dala relevantne podatke u određenim kategorijama (rodna težina, gestacijska dob, cirkulacijska nestabilnost, transfuzija eritrocita) i njihovim utjecajima na ishod NEK-a.

Smatramo, da će istraživanje provedeno na većem broju pacijenata, pridonijeti novim otkrićima, odnosno potvrditi korelacije među graničnim vrijednostima, primjerice pozitivan utjecaj majčinog mlijeka na ishod NEK-a.



## ZAKLJUČAK

Statističkom analizom naših podataka utvrdili smo pozitivne korelacije gestacijske dobi i rodne težine s ishodom NEK-a. Točnije, djeca više rodne težine i više gestacijske dobi, oboljela od NEK-a, imaju višu stopu preživljenja. Navedene korelacije su ujedno statistički značajne. Uočena je i negativna, statistički značajna korelacija, između kongenitalnih srčanih bolesti (ASD,DAP) i preživljenja od NEK-a. Transfuzija krvnih pripravaka, točnije eritrocita, kao pokazatelja anemije, u djece oboljele od NEK-a, također je pokazala statistički značajnu negativnu korelaciju s ishodom. Utjecaj prehrane majčinim mlijekom, u odnosu na mliječnu formulu, koja je ujedno bila jedan od glavnih ciljeva ovog istraživanja, nije pokazala adekvatan očekivani nalaz, tek graničnu vrijednost korelacije, koju možemo pripisati nedovoljno velikom uzorku pacijenata.

Ograničenja studije predstavljaju, već spomenuti malen broj pacijenata, te činjenica da dio pacijenata s dijagnozom NEK-a ostaje u gravitirajućim rodilištima. Navedeni dio se, vjerojatno, liječi konzervativno, stoga su nam zaključci o terapiji i konačnom ishodu bolesti, limitirani.

Stoga su potrebna daljnja, detaljno dizajnirana i pomno planirana prospektivna istraživanja, na adekvatnom broju sudionika, kako bi doprinijeli novim otkrićima o utjecaju pojedinih faktora na ishod NEK-a.

## **SAŽETAK**

**Uvod/cilj:** Nekrotizirajući enterokolitis jedna je od najčešćih gastrointestinalnih hitnoća novorođenčadi, čija se pojava veže uz prematurno rođenu djecu, te unatoč ranoj dijagnostici i agresivnoj terapiji, bilježi visoku smrtnost. Cilj ovog rada je uočiti utjecaj određenih parametara na ishod bolesti.

**Bolesnici i metode:** u istraživanje su uključena sva djeca, koja su u razdoblju od 2013.-2018., liječena na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka, zbog NEK-a. Bilježili smo određene parametre: rodna težina, gestacijska dob, cirkulacijske nestabilnosti, empirijska antibiotska terapija i njeno trajanje, simptomi, perforacija, terapija, prijeoperativna prehrana, radiografski nalazi, uporaba probiotika, sepsa, acidoza, anemija, , KKS, DKS, te pratili utjecaj navedenih na ishod bolesti.

**Rezultati:** analizirano je ukupno 17 pacijenata s NEK-om. 70% djece rođeno je između 25.-30. tjedna gestacije, 65% pripada kategoriji ELBW. 47% nema vidljivih radioloških nalaza, a 65% imalo je perforaciju. Od njih je 53% liječeno operativno-laparotomija. Majčino mlijeko konzumiralo je 17% pacijenata, a mliječnu formulu 65%. Cirkulacijske nestabilnosti imalo je 76,5%, a transfuziju eritrocita primilo također toliko.

**Zaključak:** statističkom obradom utvrđena je pozitivna korelacija rodne težine i gestacijske dobi s ishodom bolesti, kao i negativna korelacija cirkulacijskih nestabilnosti i transfuzije krvnih pripravaka. Sve korelacije su statistički značajne. Utjecaj majčinog mlijeka, vjerojatno bi bio statistički značajan, na većem broju pacijenata. Stoga, potrebna su daljnja istraživanja na većem uzorku uz dostupnost svih podataka.

## **SUMMARY**

**Introduction:** Necrotizing enterocolitis is one of the most common gastrointestinal emergencies in newborns, usually manifested in premature infants and, despite an early diagnosis and an aggressive therapy, high mortality is being reported. The aim of this paper is to observe the influence of certain parameters on the outcome of this disease.

**Patients and methods:** All children treated for NEC from 2013 to 2018, at the Pediatric Clinic of KBC Rijeka, are included in the study. Certain parameters like: birth weight, gestational age, circulatory instabilities, empirical antibiotic therapies and the duration, symptoms, perforation, therapies, preoperative nutrition, radiographic findings, probiotic usage, sepsis, acidosis, anemia, CBC, WBCC, have been recorded. The impact of the mentioned parameters on the disease has been monitored.

**Results:** A total of 17 patients with NEC were analyzed. 70% of children were born between the 25th and the 30th week of gestation, 65% of them belong to the ELBW category. 47% had no visible radiological findings, and 65% had perforation. 53% of them were treated with the operative laparotomy. Breast feeding was consumed by 17%, and milk formula by 65% of patients. Circulation instability was noticed in 76.5%, and erythrocyte transfusion was received by the same percentage of patients.

**Conclusion:** statistical analysis determined the positive correlation of birth weight and gestational age with the outcome of the disease, as well as the negative correlation of circulatory instability and transfusion of blood products. All correlations are statistically significant. Influence of breast milk would probably be statistically significant if a larger number of patients was analyzed. Therefore, further research with the availability of all the data on a larger sample size is needed.

## REFERENCE

1. Neu J. *Necrotising enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. Pediatr Clin North Am* 1996; 43:409.
2. Kosloske AM. *Epidemiology of necrotising enterocolitis. Acta Paediatr Suppl* 1994; 396:2.
3. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, *i sur.* *Variations in incidence of necrotising enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:366.
4. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. *Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103:F182.
5. Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. *Necrotising enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. Pediatr Res* 1993; 34:701.
6. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. *Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotising enterocolitis. Pediatr Res* 2008; 63:117.
7. Morriss FH Jr, Moore M, Gibson T, West MS. *Motility of the small intestine in preterm infants who later have necrotising enterocolitis. J Pediatr* 1990; 117:S20.
8. Lin PW, Stoll BJ. *Necrotising enterocolitis. Lancet* 2006; 268:1271.
9. Ford HR. *Mechanism of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg* 2006; 41:294.
10. Clark JA, Doelle SM, Halpern MD, *i sur.* *Intestinal Barrier failure during experimental necrotising enterocolitis: protective effect of EGF treatment. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291:G938.
11. Patel RM, Denning PW. *Intestinal microbiota and its relationship with necrotising enterocolitis. Pediatr Res* 2015; 78:232.
12. Udall JN Jr. *Gastrointestinal host defense and necrotising enterocolitis. J Pediatr* 1990; 117:S33.
13. Sylvester KG, Kastenber ZJ, Moss RL, *i sur.* *Acylcarnitine Profiles Reflect Metabolic Vulnerability for Necrotising enterocolitis in Newborns Born Premature. J Pediatr* 2017, 181:80.
14. Berseth CL. *Feeding strategies and necrotising enterocolitis. CuRR Opin Pediatr* 2005; 17:170.
15. Bombell S, McGuire W. *Early trophic feeding for very low birth weight infants- Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD000504.
16. Warner BW, Warner BB. *Role of epidermal growth factor in the pathogenesis of neonatal necrotising enterocolitis. Semin Pediatr Surg* 2005; 14:175.
17. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, *i sur.* *Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. J Pediatr* 2014; 165:23.

18. Caplan MS, Sun XM, Hseuh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotising enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 116:960.
19. MacKendrick W, Caplan M, Hsueh W. Endogenous nitric oxide protects against platelet-activating factor-induced bowel injury in the rat. *Pediatr Res* 1993; 34:222.
20. Caddell JL. A review of evidence for a role of magnesium and possibly cooper deficiency in necrotising enterocolitis. *Magnes Res* 1996; 9:55.
21. Caplan MS, Hsueh W. Necrotizing enterocolitis: role of platelet activating factor, endotoxin, and tumor necrosis factor. *J Pediatr* 1990; 117:S47.
22. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, *i sur*. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117:e137.
23. Ford HR. Mechanism of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2006; 41:294.
24. Blau J, Calo JM, Dozor D, *i sur*. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr* 2011; 158:403.
25. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, *i sur*. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotising Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA* 2016; 315:889. .
26. Maayan-Metzger A, Itzchak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol* 2004; 24:494.
27. Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res* 1993; 34:701.
28. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, *i sur*. 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.
29. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention, and management. *Drugs* 2008. 2008;68(9):1227–1238.
30. Walsh MC, Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis: a practitioner's perspective. *Pediatr Rev* 1988; 9:219.
31. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, *i sur*. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187:1.
32. Gordon P, Christensen R, Weitkamp JH, Maheshwari A. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion. *EJ Neonatol Res* 2012; 2:145.
33. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, *i sur*. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187:1–7.
34. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, *i sur*. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2007; 27:285.

35. Kliegman RM, Hack M, Jones P, Fanaroff AA. Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth-weight infants. Absence of identifiable risk factors. *J Pediatr* 1982; 100:440.
36. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, i sur. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005; 40:371.
37. 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.
38. Silva CT, Daneman A, Navarro OM, i sur. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* 2007; 37:274.
39. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, i sur. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology* 2005; 235:587.
40. Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL, i sur. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2005; 25:14.
41. Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Concurrent bloodstream infections in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2014; 164:61.
42. 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.
43. Faix RG, Polley TZ, Grasela TH. A randomized, controlled trial of parenteral clindamycin in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1988; 112:271.
44. 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:.
45. 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; :CD.
46. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, i sur. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 2009; 44:1072.
47. Rees CM, Eaton S, Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. *J Pediatr Surg* 2010; 45:1391.
48. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, i sur. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20:498.
49. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990; 336:1519.
50. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD002971.
51. La Gamma EF, Browne LE. Feeding practices for infants weighing less than 1500 G at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21:271.

52. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD000504.
53. Kantorowska A, Wei JC, Cohen RS, i sur. Impact of Donor Milk Availability on Breast Milk Use and Necrotizing Enterocolitis Rates. *Pediatrics* 2016; 137:e20153123.
54. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res* 2008; 63:117.
55. Warner BB, Deych E, Zhou Y, i sur. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet* 2016; 387:1928.
56. Lambert DK, Christensen RD, Baer VL, i sur. Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2012; 32:194.
57. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, i sur. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123:58.
58. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011; 159:392.
59. Neu J. Routine probiotics for premature infants: let's be careful! *J Pediatr* 2011; 158:672.
60. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, i sur. *Bifidobacterium breve* BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:649.
61. Christensen RD. Association between red blood cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011; 158:349.
62. Nowicki P. Intestinal ischemia and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117:S14.
63. Carlo WF, Kimball TR, Michelfelder EC, Border WL. Persistent diastolic flow reversal in abdominal aortic Doppler-flow profiles is associated with an increased risk of necrotizing enterocolitis in term infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2007.
64. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, i sur. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 129:e298.
65. Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL, i sur. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2005; 25:14.
66. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, i sur. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006; 354:2225.
67. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, i sur. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008; 248:44.
68. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, i sur. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J Pediatr Surg* 2010; 45:324.

69. Abdullah F, Zhang Y, Camp M, *i sur.* Necrotising enterocolitis in 20,822 infants: analysis of medical and surgical treatments. *Clin Pediatr (Phila)* 2010; 49:166.
70. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, *i sur.* Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg* 2014; 218:1148.



PRILOZI:

Prilog 1: Bellovi kriteriji stupnjevanja NEK-a

<b>STADIJ</b>	<b>KLASIFIKACIJA</b>	<b>SISTEMSKI ZNAKOVI</b>	<b>ABDOMINALNI ZNAKOVI</b>	<b>RADIOGRAFSKI NALAZI</b>
<b>IA</b>	SUSPEKTNI NEK	Temperatura, apnea, bradikardija, letargija	Retencija želučanog sadržaja, distenzija abdomena, okultno krvarenje	Normalan ili dilatacija crijeva, blagi ileus
<b>IB</b>	SUSPEKTNI NEK	Isto kao gore	Masivno krvarenje	Isto
<b>IIA</b>	POTVRĐENI NEK  Blaga bolest	Isto kao gore	Isto kao gore uz odsutnost peristaltike s/bez abdominalne osjetljivosti	Isto uz pneumatozu
<b>IIB</b>	POTVRĐENI NEK  Umjerena bolest	Isto kao gore uz blagu metaboličku acidozu i trombocitopenij u	Isto kao gore s/bez celulitisa ili mase u desnom kvadrantu	Isto uz ascites
<b>IIIA</b>	UZNAPREDOVALI  Intaktno crijevo	Isto kao gore uz hipotenziju,bradi kardiju, respiratornu i metaboličku acidozu, DIK, neutropenija	Isto kao gore uz znakove peritonitisa i abdominalne distenzije	Isto uz ascites
<b>IIIB</b>	UZNAPREDOVALI  Perforacija	Isto kao gore	Isto kao gore	Isto uz pneumoperitone um

Prilog 2: Parametri bilježeni u istraživanju

	Ime i prezime
Datum rođenja	
Spol	
Gestacija (>32tj/<32tj)	
Rodna masa- VLBW/ELBW/LBW/N	
Način poroda	
intubacija/lijekovi/surfaktant/steroidi	
Umbilikalni kateter- da/ne	
srca/ DAP/ kongentalna srčana bolest/ Perinatalna asfiksija/	
Pozitivna HK prije dijagnoze	
Empirijska antibiotska terapija prije dijagnoze	
Primjena antibiotika više od 5 dana- da/ne	
Antibiotska terapija nakon dg	
Prijeoperativna prehrana- majčino mlijeko/mlječna formula	
poteškoće disanja/ potreba za mehaničkom ventilacijom	
Perforacija- da/ne	
Terapija- Konzervativna/ operativna	
Kad je početo hranjenje na usta postoperativno	
Pseudomonas, Clostridium difficile	
Probiotik- da/ne	
Anemija- da/ne	
Transfuzija E- da/ne	
Vrijednost leukocita	
vrijednost trombocita	
Niske razine Mg- da/ne	
Acidoza- da/ne	
porte/pneumatoza crijeva)	
fenobarbital, kontrasti, H2 antagonisti- cimetidin, ranitidin,	
Niski RR- da/ne	
Plućna hipertenzija- da/ne	
U kojoj dobi je zatvorena stoma ako je bila postavljena	
Razvoj drugih komplikacija	
Ishod- zdrav/kronično bolestan povezivo s crijevom/ umrli	
Dob majke	
Bolest majke- hipertenzija	
Bolest majke- dijabetes	

## **ŽIVOTOPIS**

Ana Petrović rođena je 22.09.1992. u Zagrebu. Nakon završene Osnovne škole Frana Galovića upisuje X.gimnaziju Ivan Supek , opći smjer. 2011. godine upisuje studij medicine na Sveučilištu u Mostaru, a 2014. godine upisuje isti na Sveučilištu u Rijeci. Tijekom studiranja sudjeluje u studentskoj udruzi BoHemsa, te aktivno i pasivno na studentskim kongresima. Služi se aktivo engleskim jezikom te pasivno njemačkim.