

Ponderalni indeks i ostali čimbenici rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije kod novorođenčadi liječene u novorođenačkoj jedinici intenzivnog liječenja treće razine zahtjevnosti liječenja

Prgomet, Sandra

Scientific master's theses / Magistarski rad

2013

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:248164>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**Sveučilište u Splitu
Medicinski fakultet**

Sandra Prgomet

**PONDERALNI INDEKS I OSTALI ČIMBENICI RIZIKA ZA
NASTANAK GASTROINTESTINALNE PERFORACIJE KOD
NOVOROĐENČADI LIJEČENE U NOVOROĐENAČKOJ
JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA TREĆE RAZINE
ZAHTJEVNOSTI LIJEČENJA**

Magistarski rad

Split, 2013. godine

Rad je izrađen u Odjelu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porođaje, Odjelu za dječju kirurgiju Klinike za kirurgiju, Jedinici intenzivnog liječenja djece Klinike za dječje bolesti, Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju i Odjelu kliničke epidemiologije Kliničkog bolničkog centra Split i Katedri za javno zdravstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Voditelj rada: doc.dr.sc. Nataša Boban

*„I od kamena kojim su vam
Zapriječili put, možete
Sagraditi nešto lijepo.“
Erich Kästner*

*Hvala mojoj mentorici doc.dr.sc. Nataši Boban na stručnoj i
znanstvenoj pomoći i neprestanoj podršci u svim fazama izrade
ovoga magistarskog rada.*

*Iskreno zahvaljujem svima koji su pomogli da ovaj rad bude
napisan, bilo da su to učinili svojim znanjem, strpljenjem,
dobronamjernošću, brigom, uvažavanjem, razumijevanjem,
potporom, dobrotom ili „samo“ toplinom i ljubavlju.*

1. UVOD	1
1.1. Rast i razvoj djeteta tijekom trudnoće	2
1.1.1. Razvoj probavnog sustava.....	3
1.1.2. Procjena rasta i razvoja djeteta tijekom trudnoće.....	4
1.2. Patofiziologija gastrointestinalne perforacije	6
1.3. Uzroci gastrointestinalne perforacije	7
1.3.1. Nekrotizirajući enterokolitis.....	7
1.3.2. Spontana intestinalna perforacija.....	9
1.3.3. Gastrointestinalna opstrukcija.....	10
1.3.4. Mekonijski ileus.....	11
1.4. Liječenje gastrointestinalne perforacije	13
1.5. Komplikacije nakon gastrointestinalne perforacije	13
1.6. Mortalitet nakon gastrointestinalne perforacije	14
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	15
3. ISPITANICI I METODE RADA	17
3.1. Podaci o ustanovi	17
3.2. Ustroj istraživanja	17
3.3. Ispitanici	17
3.4. Postupci	18
3.5. Statistički postupci	20
4. REZULTATI	22
4.1. Karakteristike ispitanika	22
4.2. Učestalost gastrointestinalne perforacije	23
4.3. Čimbenici rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije	24
4.3.1. Perinatalni čimbenici rizika.....	24
4.3.2. Postnatalni čimbenici rizika.....	28
4.4. Mortalitet nakon gastrointestinalne perforacije	31
4.5. Vrsta i način kirurškog zbrinjavanja gastrointestinalne perforacije	33
5. RASPRAVA	35
6. ZAKLJUČCI	43
7. SAŽETAK	44
8. SUMMARY	45
9. LITERATURA	46
10. ŽIVOTOPIS	51

POPIS KRATICA

GIP	gastrointestinalna perforacija
NICU	prema engleskom jeziku: <i>Neonatal Intensive Care Unit</i> , jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi
NEC	prema engleskom jeziku: <i>Necrotizing EnteroColitis</i> , nekrotizirajući enterokolitis
SIP	spontana intestinalna perforacija
SGA	prema engleskom jeziku: <i>Small for Gestational Age</i> , novorođenče malo za gestacijsku dob
IUGR	prema engleskom jeziku: <i>IntraUterine Growth Restriction</i> , unutar maternični zastoj rasta
PI	ponderalni indeks
VLBW	prema engleskom jeziku: <i>Very Low Birth Weight</i> , vrlo niska porođajna masa
ELBW	prema engleskom jeziku: <i>Extremely Low Birth Weight</i> , izrazito niska porođajna masa
NO	dušični oksid
ET1	endotelin 1
PAF	prema engleskom jeziku: <i>Platelet Activating Factor</i> , faktor aktivacije trombocita
TNF	prema engleskom jeziku: <i>Tumor Necrosis Factor</i> , faktor nekroze tumora
PM	porođajna masa
PD	porođajna dužina
SD	standardna devijacija
EPH	edemi, proteinurija, hipertenzija u trudnoći
RDS	respiracijski distres sindrom
CVUK	centralni venski umbilikalni kateter
HK	hemokultura
OR	prema engleskom jeziku: <i>odds ratio</i> , vjerojatnost odnosa
CI	prema engleskom jeziku: <i>confidence interval</i> , raspon pouzdanosti

1. UVOD

Gastrointestinalna perforacija (GIP) u novorođenačkoj dobi je teško i po život opasno stanje, a ujedno i najvažnija indikacija za kirurško liječenje kod novorođenčadi koja se liječe u novorođenačkim jedinicama intenzivnog liječenja (prema engleskom jeziku: *neonatal intensive care unit, NICU*). Thelander je 1939. godine opisao 85 slučajeva novorođenačke intestinalne perforacije, od kojih je samo jedno novorođenče preživjelo. Sljedećih godina mortalitet se smanjuje pa rezultati novijih studija opisuju smrtnost nakon GIP-a u rasponu od 17-60% (1, 2, 3, 4).

Gastrointestinalna perforacija pojavljuje se s najvećom učestalošću kod nedonoščadi s nekrotizirajućim enterokolitisom (prema engleskom jeziku: *necrotizing enterocolitis, NEC*), (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Spontana ili idiopatska intestinalna perforacija (prema engleskom jeziku: *spontaneous intestinal perforation, SIP*) je poseban klinički entitet, pojavljuje se u pravilu kod izrazito nezrele djece i drugi je po učestalosti način manifestacije. Obje stečene bolesti crijeva najčešće zahvaćaju terminalni ileum (12, 13).

Patogeneza gastrointestinalne perforacije u navedenim stanjima nije u potpunosti poznata. Među najvažnijim uzročnim čimbenicima navode se anatomske i funkcionalne karakteristike nezrele sluznice crijeva i hipoksično-ishemično oštećenje sluznice crijeva (14, 15).

Perforacija nakon najčešćih uzročnih stanja, NEC-a i SIP-a pojavljuje se u različito vrijeme nakon poroda, i to obrnuto proporcionalno s gestacijskom dobi i porođajnom masom. Kod djece veće gestacijske dobi i porođajne mase bolest se pojavljuje ranije nakon poroda (16, 17, 18, 19).

Rjeđi uzroci perforacije su: intestinalna opstrukcija (atrezija, Hirschprungova bolest, malrotacija, volvulus, mekonijski ileus), idiopatska želučana perforacija i jatrogeno uzrokovana perforacija (9, 13, 20, 21). Također su opisani pojedinačni slučajevi perforacije Meckelovog divertikula (22) i sporadično, perforacije zbog kongenitalnog nedostatka glatke muskulature stijenke crijeva (23).

Gastrointestinalna perforacija se liječi kirurškim putem, najčešće laparotomijom, kojom se odstrani nekrotični dio crijeva, formira perkutana stoma ili rjeđe učini primarna anastomoza.

Nakon gastrointestinalne perforacije, osim neposrednih komplikacija koje su uzrok visoke smrtnosti, česte su i dugoročne komplikacije kao što su sindrom kratkog crijeva i usporen psihomotorni razvoj.

Rano prepoznavanje novorođenčeta pod povećanim rizikom za nastanak gastrointestinalne perforacije kliničaru omogućava pravovremenu prevenciju (kao npr. isključivo hranjenje

majčinim mlijekom, postupno povećavanje količine mlijeka, korištenje probiotika), kako bi se izbjegle potencijalne teške komplikacije ili smrtni ishod.

1.1. Rast i razvoj djeteta tijekom trudnoće

Rast i razvoj djeteta tijekom trudnoće - unutar maternični život dijeli se na dva razvojna stadija: embrijsko i fetusno razdoblje.

Embrijsko razdoblje obuhvaća period od 52 do 60 dana nakon fertilizacije, odnosno do završetka organogeneze. Tijekom embrijske razvojne faze oplođeno se jajašce vrlo brzo diferencira i prolazi kroz najveće anatomske metamorfoze. Na kraju embrijskog razdoblja fetus teži samo 2,8 grama. Tijekom embrijskog razdoblja većina organa zauzima svoj konačan položaj i poprima svoj konačan izgled.

Fetalno razdoblje proteže se od kraja embrijskog razdoblja do poroda. Ono počinje početkom eritropoetske aktivnosti koja se uočava u kosti nadlaktice ploda starog 60-ak dana, odnosno 11. tjedan trudnoće (postmenstrualno). U drugom trimestru rast fetusa je linearan, obilježen najvećim porastom tjelesne mase, dok se funkcionalna sposobnost ne može razviti bez razvoja strukture. U trećem trimestru krivulja fetusnog rasta ima sigmoidni oblik. Tijekom zadnja dva mjeseca gestacije fetus udvostručuje svoju masu. Posebno je značajan porast tjelesne mase 33.-34. gestacijskog tjedna, obilježen povećanjem masnog tkiva fetusa (24, 25).

Niti u jednom kasnijem životnom razdoblju čovjekov rast i razvoj nisu tako brzi kao u vrijeme unutar materničnog embrijskog i fetusnog razdoblja.

Treba spomenuti kako se sazrijevanje pojedinih organa i organskih sustava ne zbiva istodobno.

Poremećaj normalnog rasta i razvoja crijeva tijekom trudnoće može dovesti do nastanka predisponirajućih stanja za gastrointestinalnu perforaciju. Također prijevremeni prekid normalnog rasta i razvoja crijeva kod nedonoščeta predisponira nezrelo crijevo za nastanak stečenih bolesti koje mogu dovesti do gastrointestinalne perforacije.

1.1.1. Razvoj probavnog sustava

Razvoj crijeva u embrija započinje od četvrtog tjedna gestacije iz dorzalnog dijela žumančane vreće. Zbog kраниокаудalnog i lateralnog savijanja embrija proksimalni dio žumančane vreće ugrađuje se u embrio i čini primitivno crijevo. Primitivno crijevo proteže se od ždrijela do kloakalne membrane. Dijeli se na ždrijelno, prednje, srednje i stražnje crijevo. Endoderm primitivnog crijeva osnova je za većinu epitela i žlijezda probavnog sustava. Vezivni i mišićni dijelovi te potrbušnica potječu od mezoderma (24).

Od prednjeg crijeva nastaju: jednjak, grkljan, dušnik i pluća te želudac i dvanaesnik do ušća žučovoda. Gornji dio prednjeg crijeva ezofagotrahealnom pregradom dijeli se na jednjak straga i dušnik s osnovom pluća sprijeda.

Srednje crijevo čini pupčanu petlju od koje nastaje dvanaesnik distalno od ušća žučovoda, jejunum, ileum i debelo crijevo sve do distalne trećine poprečnog debelog crijeva. Vrh pupčane petlje privremeno je žumančanim kanalom povezan sa žumančanom vrećom. Tijekom 6. tjedna crijevne vijuge rastu tako brzo da izlaze iz trbušne šupljine u pupkovinu (fiziološka umbikalna hernija). Tijekom 10. tjedna vraćaju se u trbušnu šupljinu. Za cijelo to vrijeme pupčana petlja se okrene za 270° suprotno od smjera kazaljke na satu. Najčešće anomalije srednjeg crijeva jesu: ostaci žumančanog kanala, izostanak vraćanja crijevnih vijuga u trbušnu šupljinu, poremećeno okretanje crijeva te stenoza i udvostručenje pojedinih dijelova crijeva.

Od stražnjeg crijeva razvija se dio debelog crijeva od distalne trećine poprečnog debelog crijeva do gornjeg dijela analnog kanala (distalni dio analnog kanala nastaje od ektodermalne analne jamice). Kaudalni završetak zadnjeg crijeva i mokraćnih putova (kloaka) podijeli se urogenitalnom pregradom na rektum i analni kanal straga te mokraćni mjehur i mokraćnu cijev sprijeda (24).

Anatomske strukture probavnog sustava prepoznatljive su i formirane s drugim trimestrom trudnoće. Funkcionalno i strukturno dozrijevanje probavnog sustava ne zbivaju se paralelno. Motorička aktivnost crijeva ovisi o razvoju živčanih struktura te se motilitet počinje razvijati u drugom trimestru ali sazrijeva u trećem trimestru. Migratorni motorni kompleksi prisutni su s oko 34 gestacijska tjedna. Na motilitet utječu i vanjski čimbenici.

Endokrina i resorptivna sposobnost crijeva razvija se tek kasnije tijekom rasta i razvoja djeteta (26).

1.1.2. Procjena rasta i razvoja djeteta tijekom trudnoće

Procjena rasta i razvoja fetusa tijekom trudnoće - unutarmaternični rast i razvoj procjenjuje se usporedbom trajanja nošenja, tj. gestacijske dobi i prenatalnog tjelesnog razvoja, koji procjenjujemo tjelesnom masom pri rođenju.

Broj tjedana i dana trudnoće (gestacijska dob) najvažniji je pokazatelj zrelosti ploda i razvoja njegovih vitalnih organa. Anatomska i funkcionalna zrelost različitih organa i organskih sustava neophodni su za prestanak intrauterinog života i sposobnost prilagodbe na ekstrauterinu sredinu.

Moguće su tri različite definicije gestacijske dobi: po zadnjoj menstruaciji, ovulaciji-fertilizaciji i implantaciji. U većini kliničkih studija gestacijska dob definirana je prema zadnjoj menstruaciji, zbog čega je uvijek potrebno navesti točnu definiciju gestacijske dobi koja će biti korištena u studiji (27).

Prema opće prihvaćenom dogovoru normalno trajanje gestacije je 40 tjedana ili 280 dana s varijacijskom širinom od ukupno 5 tjedana. Dijete rođeno između navršenog 37. tjedna (259 dana) i 42. tjedna (294 dana) trudnoće je donošeno novorođenče.

Porod prije termina smatra se svaki onaj koji je završen prije navršenih 37 tjedana trajanja trudnoće (gestacije), brojeći od prvog dana zadnjeg menstruacijskog ciklusa majke do poroda (25).

Od šezdesetih godina pa do kraja prošlog stoljeća, donja granica fetusa sposobnog za život smatrana je 1000 grama ili 28 tjedana gestacije. No, prema novim preporukama nedonošče je dijete rođeno između 22. i 37. tjedna gestacije (28, 29). Dijete rođeno između 34. tjedna (238 dana) i 37. tjedna (258 dana) naziva se kasno nedonošče.

S obzirom na porođajnu masu, posljednjih godina kao posebna skupina, izdvaja se i prati nedonoščad vrlo niske porođajne mase ispod 1500 grama (prema engleskom jeziku: *very low birth weight, VLBW*) te izrazito niske porođajne mase ≤ 1000 grama (prema engleskom jeziku: *extremely low birth weight, ELBW*) (30).

Tjelesni razvoj djeteta tijekom trudnoće određuje se mjerenjem tjelesne mase, a također i duljine i opsega glave nakon rođenja i njihovom usporedbom s gestacijskom dobi (u odnosu na paritet majke i spol) pomoću odgovarajućih tablica ili krivulja. Novorođenče koje u svojoj gestacijskoj dobi ima porođajnu masu koja se nalazi između desete i devedesete centilne krivulje je novorođenče normalne mase za dob ili eutrofično novorođenče. Djeca s

porođajnom masom manjom od očekivane za gestacijsku dob, tj. s masom ispod desete centilne krivulje su malene mase za gestacijsku dob ili hipotrofična novorođenčad.

Hipotrofična novorođenčad ili nedostaščad (u anglosaksonskoj literaturi: *small for gestational age*, SGA) rađaju se nakon unutar materničnog zastoja rasta (prema engleskom jeziku: *intrauterine growth restriction*, IUGR). Unutarmaternični zastoj rasta je rezultat bilo kojeg procesa koji narušava normalan potencijalni rast fetusa. Svako novorođenče s unutarmaterničnim zastojem rasta ne mora uvijek biti i hipotrofično. Novorođenče može biti unutar centilnih krivulja za svoju populaciju, ali ipak zaostajati u rastu s obzirom na porođajnu masu svojih rođaka ili etničke skupine i vlastiti potencijal koji je ostvarivao tijekom dosadašnjeg intrauterinog rasta.

Unutarmaternični zastoj rasta važan je uzrok perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. U novorođenačkoj dobi kod ove djece su češći poremećaji metabolizma (glukoze i masnih kiselina), termoregulacije, hematološki poremećaji te također respiracijski distres sindrom i nekrotizirajući enterokolitis.

Prema literaturi, unutarmaternični zastoj rasta povećava rizik za nastanak nekih bolesti i u kasnijem djetinjstvu i odrasloj dobi: dijabetes melitus tip 2, pretilost, hipertenzija, dislipidemija, inzulinska rezistencija, tzv. metabolički sindrom koji dovodi do prijevremenog razvoja kardiovaskularnih bolesti.

Endokrinološke posljedice fetalnog zastoja rasta mogu biti: nizak rast kod djece i odraslih, prematurne adrenarhe, policistični ovarijski sindrom.

Unutarmaternični poremećaj rasta i nedonošenost, rizični su čimbenici za nastanak neurorazvojnih oštećenja (31).

Kod novorođenčadi s unutarmaterničnim zastojem rasta, obrazac fetalnog rasta moguće je odrediti korištenjem ponderalnog indeksa (PI). Fetalni zastoj u rastu nastaje djelovanjem raznovrsnih patoloških čimbenika u različitim razdobljima fetalnog rasta tijekom cijele trudnoće.

Ponderalnim indeksom razlikuje se „simetrični“ od „asimetričnog“ zastoja rasta. Kod simetričnog zastoja rasta proporcionalno su smanjene porođajna masa, duljina i sve ostale dimenzije (opseg glave, prsa, trbuha) u odnosu na gestacijsku dob. Kod asimetričnog zastoja rasta smanjena je porođajna masa u odnosu na gestacijsku dob, ali je duljina normalna pa je ponderalni indeks smanjen kod neproporcionalnog „asimetričnog“ usporenja unutarmaterničnog rasta, za razliku od „simetričnog“ unutarmaterničnog zastoja rasta (32).

Neproporcionalno usporenje unutar materničnog rasta događa se u posljednjoj trećini fiziološke gestacije kada je ritam diobe stanica sporiji ali se povećava njihov volumen, povećava se pohrana masti i količina međustanične supstancije. Najvažniji uzrok neproporcionalnog usporenja unutar materničnog rasta je uteroplacentna insuficijencija.

Studije pokazuju da je ponderalni indeks ovisan o gestacijskoj dobi a ne ovisi o spolu novorođenčeta i paritetu majke (33).

U dosadašnjim studijama ponderalni indeks nije bio promatran kao čimbenik rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije.

Istraživanja upućuju da je novorođenčad niskog ponderalnog indeksa, dakle mršava novorođenčad, bila izložena hipoksijsko-ishemičnim zbivanjima tijekom trudnoće što utječe na viši perinatalni mortalitet i morbiditet, posebno veću učestalost perinatalne infekcije (34).

1.2. Patofiziologija gastrointestinalne perforacije

Zbog razvojnih karakteristika crijevo novorođenčeta, posebno nedonoščeta je u odnosu na kasniju životnu dob izloženo većoj mogućnosti oštećenja. Gastrointestinalna perforacija je u prvom redu problem novorođenačke populacije. Zbog velike smrtnosti jedno je od najvažnijih kirurških zbivanja u novorođenačkoj dobi.

Crijevo novorođenčeta i nedonoščeta ima snižen motilitet, smanjenu sekreciju želučanog soka i pepsina, nezrelu epitelnu barijeru. Lokalni i opći imunitet također je smanjen, što onemogućava epitelno cijeljenje i pogoduje prekomjernoj lokalnoj upali. Intestinalna cirkulacija nezrelog crijeva razlikuje se od intestinalne cirkulacije starijeg djeteta i odraslih. Glavna karakteristika intestinalne cirkulacije u ranom postnatalnom razdoblju je nizak krvnožilni otpor koji nastaje kao prilagodba na izvanmaternični život. Protok krvi kroz intestinalne krvne žile i otpor intestinalnih krvnih žila određen je ravnotežom vazokonstriktora i vazodilatatora koji se stvaraju u endotelu. U normalnim uvjetima dominira slobodni radikal-dušični oksid (NO) koji uzrokuje vazodilataciju, što dovodi do pada otpora krvnih žila stijenke crijeva i posljedično do visokog protoka kroz intestinalne krvne žile. Čimbenici koji oštećuju funkciju endotela (ishemija/reperfuzija, održana niska perfuzija, proinflamatorni medijatori) ruše ravnotežu peptida endotelina-1(ET-1) i NO-a, dovodeći na taj način do vazokonstrikcije. Dušični oksid, važan u održavanju cirkulacijske homeostaze, u visokim koncentracijama ima citotoksično djelovanje na enterocite (26, 35, 36, 37).

Nakon poroda, do tada sterilna sluznica crijeva, kolonizira se bakterijama iz okoline koje su kod nedonoščadi često iz skupine patogenih bakterija bolničkih okruženja. Ishemija-hipoksija u suradnji s utjecajem bakterija smatraju se najvažnijim pokretačima zbivanja koja dovode do ozljede crijevne sluznice. Nakon primarnog inzulta u pravilu se razvija jaka upalna reakcija s oslobađanjem citokina kao što su faktor aktivacije trombocita (prema engleskom jeziku: *platelet activating factor*, PAF) i faktor nekroze tumora (prema engleskom jeziku: *tumor necrosis factor*, TNF). Citokini potiču produkciju slobodnih kisikovih radikala, privlačenje neutrofila te dovode do povećane kapilarne propustljivosti. Na taj način, daljnje oštećenje sluznice može progredirati do nekroze, a posljedično i moguće perforacije.

Rano postnatalno doba je vrijeme adaptacije kada crijevo mora preuzeti svoju probavnu ulogu, što je preduvjet za očitovanje i razvojnih anomalija.

1.3. Uzroci gastrointestinalne perforacije

Najčešća uzročna stanja koja dovode do gastrointestinalne perforacije smatraju se stečene bolesti crijeva, među kojima je najvažniji nekrotizirajući enterokolitis. Razvojne anomalije koje dovode do intestinalne opstrukcije također su važna predisponirajuća stanja koja mogu uzrokovati gastrointestinalnu perforaciju.

1.3.1. Nekrotizirajući enterokolitis

Nekrotizirajući enterokolitis (prema engleskom jeziku: *necrotizing enterocolitis*, NEC) je teška, stečena bolest (nije razvojna anomalija) gastrointestinalnog sustava. Vodeći je uzrok smrti među djecom liječenom u novorođenačkim jedinicama intenzivnog liječenja, a povezana je i sa značajnim ranim i kasnim morbiditetom (35). NEC se javlja u 90-95% slučajeva kod novorođenačadi prije navršenih 36 gestacijskih tjedana (38).

Ukupna incidencija NEC-a procjenjuje se na 1 na 1000 živorođenih. Kod novorođenačadi vrlo niske porođajne mase, iznosi između 2-22%, najčešće od 6-7%. Među različitim medicinskim centrima postoji velika razlika u incidenciji bolesti (5, 35).

Bolest je, prema literaturi, nešto češća u muške djece (35, 39).

Najčešći čimbenici rizika za nastanak NEC-a su: niska gestacijska dob, niska porođajna masa, hranjenje adaptiranim pripravcima mlijeka umjesto majčinim mlijekom, rano i brzo povećavanje volumena obroka, kolonizacija bakterijama i ishemija crijeva (35, 39).

Ishemija crijeva u patogenezi NEC-a smatra se sekundarnom posljedicom upale sluznice crijeva. Sekundarna ishemija nastaje unutar mikrocirkulacije stjenke crijeva u malim arterijama crijevne stjenke i submukoznog arterijskog pleksusa.

Nekrotizirajući enterokolitis je teška upalna bolest crijeva koja može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog sustava, a najčešće zahvaća distalni dio tankog crijeva i proksimalni dio debelog crijeva. Promjene uzrokovane ishemijom patomorfološki su vidljive kao hemoragična nekroza, koja započinje u sluznici te se širi kroz stjenku crijeva sve do seroze (35).

Etiologija NEC-a nije poznata, a najčešći pretpostavljeni patogenetski model uključuje međudjelovanje tri predispozicijska čimbenika: nezrelosti, hipoksije/ishemije i infekcije (18, 39, 40)

Opće je prihvaćena teorija o međudjelovanju više čimbenika koji dovode do NEC-a, a značajno mjesto u patogenezi zauzima reperfuzijska ozljeda crijeva nakon hipoksije i ishemije u nedovoljno funkcionalno zrele probavne cijevi te prijelaz patogenih bakterija iz crijeva u cirkulaciju. Smatra se da teškoj upali pogoduje i prekomjerno hranjenje standardnim pripravcima mlijeka, zbog čega uvijek treba dati prednost prehrani majčinim mlijekom koje sadrži imunoglobuline i ostale zaštitne tvari (40).

Neke novije studije dovode u vezu NEC s infekcijom norovirusima, rotavirusima i astrovirusima (40).

Najnovije publikacije pokazuju sve veći interes za ulogu koju u patofiziologiji nastanka NEC-a imaju anemija i transfuzija deplazmatiziranih eritrocita (37).

Klinički se bolest očituje nakon uspostave enteralnog hranjenja (35, 39).

Iako je najčešći u nedonoščadi, nekrotizirajući enterokolitis javlja se i kod terminske novorođenčadi. Kod donošene novorođenčadi bolest je jasno povezana s perinatalnim čimbenicima rizika. Čimbenici rizika koji su do sada opisani u literaturi su: izloženost povećanim količinama droga, posebno kokaina tijekom trudnoće majki ovisnica, anomalija crijeva (aganglionozna ili atrezija), kongenitalne bolesti srca, sepsa, policitemija, asfiksija, respiracijski distres sindrom, prisustvo umbilikalnog katetera, eksangvinotransfuzija. Navedeni čimbenici mogu utjecati na protok krvi u mezenteričnim krvnim žilama novorođenčeta, dovesti do hipoperfuzije i posljedične hipoksije crijeva (19, 36).

Nekrotizirajući enterokolitis kod nedonoščadi češći je u drugom tjednu života, dok se bolest kod terminskog djeteta javlja ranije - obično u prvom tjednu života (18, 19, 41).

Rani klinički znakovi NEC-a su nespecifični: intolerancija obroka, želučana retencija, distenzija trbuha, povraćanje žuči, krv u stolici. Napredovanjem bolesti javlja se osjetljivost trbušne stijenke kroz koju se vide proširene vijuge crijeva, a u težim slučajevima i eritem trbušne stijenke. Osim gastrointestinalnih simptoma, pacijenti mogu imati apnee, bradikardiju, temperaturnu nestabilnost. Laboratorijski znakovi su također nespecifični: leukocitoza ili leukopenija, trombocitopenija, metabolička acidoza, hipoglikemija ili hiperglikemija, poremećaj elektrolita. Radiološke pretrage služe za praćenje progresije bolesti. Pneumatoza crijeva patognomoničan je radiološki znak za NEC (35, 39).

Liječenje se provodi ovisno o stadiju bolesti te se tako uz intenzivan nadzor, kliničko, radiološko i laboratorijsko praćenje bolesti standardno primjenjuju: rasterećenje crijeva, antibiotici i po potrebi kirurški zahvat. Procjenjuje se da 20-40% novorođenčadi s NEC-om trebaju neku kiruršku intervenciju.

Usprkos općem napretku u liječenju novorođenčadi, terapijski pristup novorođenčadi s nekrotizirajućim enterokolitisom nije se promijenio zadnjih 30 godina. Ishod nakon NEC-a je međutim jednako nezadovoljavajući kroz niz zadnjih desetljeća.

Mortalitet nakon konzervativnog liječenja NEC-a je 15-30%. Kod progresije bolesti, kada je potreban operativni zahvat smrtnost je čak 30-50% (39, 41, 42).

1.3.2. Spontana intestinalna perforacija

Spontana intestinalna perforacija (SIP) poseban je klinički entitet koji se razlikuje od nekrotizirajućeg enterokolitisa. SIP je multifaktorijalno uzrokovana bolest novorođenčadi izrazito niske porođajne mase (< 1000g) koja se ne dovodi u vezu s hranjenjem.

Za razliku od NEC-a, spontana intestinalna perforacija pojavljuje se ranije – već u prvim danima po porodu, u stijenci crijeva se ne nalazi pneumatoza, laboratorijski je uobičajena izrazita leukocitoza, bolest je često udružena s infekcijom *Candidom* i koagulaza negativnim *Staphylococcusom* (43).

Patohistološki bolest karakterizira fokalna perforacija, najčešće ileuma udruženo s minimalnom crijevnom nekrozom mišićnog sloja stijenke crijeva (20).

Incidencija SIP-a u novorođenčadi izrazito niske porođajne mase procjenjuje se na 5 do 6% (43).

Smatra se da je lokalna crijevna ishemija najvažniji čimbenik rizika za nastanak bolesti. Čimbenici rizika koji su se do sada povezali s nastankom SIP-a su: novorođenačka hipotenzija, umbilikalni arterijski kateter, dehidracija, indometacin i steroidi.

SIP se javlja rano nakon poroda. U prosjeku nastaje ili između prvog i trećeg dana ili između sedmog i desetog dana života. SIP između prvog i trećeg dana javlja se u izrazito nezrele djece koja nisu bila izložena utjecaju medicinskih intervencija. SIP između sedmog i desetog dana javlja se u pravilu nakon profilaktičke primjene indometacina zbog zatvaranja duktusa Botalli ili nakon rane profilaktičke primjene steroida zbog prevencije kronične plućne bolesti (44, 20).

Spontana intestinalna perforacija očituje se najčešće abdominalnom distenzijom, diskoloracijom abdominalne stijenke i želučanom retencijom. Kod ove djece česta je sistemska hipotenzija, a laboratorijski se pojavljuju leukocitoza, trombocitopenija i metabolička acidoza (43).

Terapija je u pravilu kirurška.

Smrtnost nakon spontane intestinalne perforacije iznosi 14-50% (4, 13). Neurorazvojna oštećenja, tj. kognitivni i motorički deficit javljaju se rjeđe nakon spontane intestinalne perforacije nego nakon nekrotizirajućeg enterokolitisa (41).

1.3.3. Gastrointestinalna opstrukcija

Perforacija nastala kao posljedica gastrointestinalne opstrukcije češća je u terminske novorođenčadi.

Najčešći uzroci novorođenačke intestinalne opstrukcije su intestinalna atrezija, Hirschsprungova bolest i anorektalne malformacije (45).

Atrezije i stenozе, rezultat su nepravilnog embrionalnog razvoja, a mogu nastati bilo gdje uzduž crijeva, biti izolirane ili multiple. Atrezija gornjeg dijela dvanaesnika vjerojatno je posljedica izostanka rekanalizacije. Stenozе i atrezije smještene kaudalno od distalnog dijela dvanaesnika vjerojatno su posljedica vaskularnih incidenata izazvanih nepravilnim okretanjem crijeva (24). Atrezija dvanaesnika može biti udružena s anomalijama drugih sustava i kromosomopatijama. Najčešća intestinalna atrezija je u području jejunuma i ileuma.

Crijevna atrezija može biti prisutna i u slučajevima poremećenog razvoja trbušne stijenke, pa se tako nalazi kod oko 25% slučajeva gastroshise (25).

S atrezijom ili stenozom tankog crijeva ili dvanaesnika mogu biti udružene i anomalije rotacije. Malrotacija je anatomski defekt nastao nepotpunom rotacijom i fiksacijom embrionalnog crijeva sa oko 10 tjedana gestacije. Mogu biti prisutne i anomalije srca, jednjaka, mokraćnog sustava i anusa. Nepravilno okretanje pupčane petlje može uzrokovati zapletaj crijeva (volvulus) i prekid njegove opskrbe krvlju.

U debelom crijevu su češći problemi motiliteta od anatomskih anomalija - stenoze i atrezije. Poremećaji motiliteta obično se prezentiraju odgođenim pražnjenjem mekonija. Kod 20-30% ove djece naći će se Hirschsprungova bolest.

Hirschsprungova bolest ili kongenitalni aganglionarni megakolon je genetski uvjetovan. Nastaje zbog poremećene migracije enteroneuroblasta iz embrionalnoga neuralnoga grebena u crijevo. Kod Hirschsprungove bolesti migracija neuroblasta zaustavlja se obično na razini sigmoidrektuma. Zbog toga se distalno u submukoznom i mienteričkom pleksusu ne razvijaju ganglijske stanice.

Među najčešćim anomalijama koje se manifestiraju simptomima opstrukcije su anomalije anusa i rektuma (1:3000 do 4000 novorođenčadi). Najvažnije među njima su: stenoza anusa, neperforirana analna membrana i ageneza anorektuma. Najteža među njima je ageneza anorektuma. Anus, analni kanal, unutarnji sfinkter i distalni rektum se nisu razvili, a proksimalni rektum komunicira s okolinom preko fistule (24).

Perforacija kod intestinalne opstrukcije u pravilu nastaje proksimalno od mjesta opstrukcije, najvjerojatnije zbog povećanog intraluminalnog tlaka (ishemije stijenke koja može dovesti do nekroze, a posljedično i perforacije). Sporadično se mjesto perforacije nađe distalno od atrezije (45). Mjesto perforacije, s obzirom na različito mjesto opstrukcije, može biti: želudac, tanko ili debelo crijevo.

1.3.4. Mekonijski ileus

Mekonijski ileus je funkcionalna opstrukcija crijeva koju karakteriziraju odgođeno pražnjenje mekonija i mikrokolon.

Mekonijski ileus je najranija klinička manifestacija cistične fibroze. Javlja se u do 20% djece sa cističnom fibrozom (25).

Cistična fibroza je nasljedna multisistemska bolest koja zahvaća brojne epitelne organe, a osobito egzokrine žlijezde. U cističnoj fibrozi se zbog insuficijencije pankreasa i abnormalne sekrecije mukoznih žlijezda, stvara zgusnuti, žilav i ljepljiv mekonij koji se zalijepi za stijenku crijeva i tako ga začepi (25, 46).

Mekonijski ileus ne mora biti udružen s cističnom fibrozom. Kod nedonoščadi i djece niske porođajne mase može nastati zbog kombinacije izrazito viskoznog mekonija, sniženog motiliteta crijeva i opstrukcije niskog stupnja (47).

Klinički, kod mekonijskog ileusa, opće stanje novorođenčadi nije znatnije poremećeno, a kliničkom slikom prevladava nadutost trbuha. Na radiološkoj snimci crijeva vide se dilatirane vijuge crijeva bez nivoa tekućine. Laboratorijski nalazi su u pravilu uredni (46).

Najteža posljedica mekonijskog ileusa je perforacija crijeva koja može nastati tijekom trudnoće („in utero“) ili rano po porodu, pa se novorođenče rađa sa simptomima mekonijskog peritonitisa.

Ultrazvučnim pregledom tijekom trudnoće mekonijski ileus prikazuje se kao crijevna dilatacija uz hiperehogene tvorbe. U slučaju nastanka perforacije može se prikazati: fetalni ascites, polihidramnij, intraabdominalni kalcifikati, fetalni hidrops. Peritonitis koji nastane nakon perforacije može biti cistični, fibroadhezivni i diseminirani.

Mekonijski peritonitis, osim kod mekonijskog ileusa uzrokovanog cističnom fibrozom, može nastati i kao posljedica anatomske opstrukcije - atrezije, volvulusa ili stenoze (25).

Mekonijski ileus koji nije povezan s perforacijom liječi se konzervativno, klizmama s gastrografinom, a kod perforacije kirurškim putem (46, 47).

1.4. Liječenje gastrointestinalne perforacije

Gastrointestinalna perforacija je teško stanje koje zahtijeva hitne mjere intenzivnog nadzora, njege i liječenja. Već od prvih znakova bolesti provodi se rasterećenje crijeva uz pomoć orogastrične sonde, a ono se nastavlja i postoperativno dok se ne uspostavi funkcija crijeva. Standardno se primjenjuje i kombinirana antibiotska terapija koja se također nastavlja i nakon izvedenog operativnog zahvata (obično 7-14 dana postoperativno). Uobičajene potporne mjere su i nadomjesno liječenje tekućinom, cirkulacijska potporna terapija i potpora ventilaciji, te parenteralna prehrana (35).

Gastrointestinalna perforacija u novorođenačkoj dobi je hitno kirurško stanje. Najčešće korišten operativni zahvat je eksplorativna laparotomija kojom se resecira promijenjeni dio crijeva, nakon čega se proksimalni dio crijeva izvodi na površinu trbuha kao stoma ili rjeđe izvodi primarna anastomoza. Zadnjih godina se osim laparotomije primjenjuje i peritonealna drenaža. Peritonealna drenaža se primjenjuje kao privremena mjera kod izrazito nezrele djece ili djece koja su klinički nestabilna. Rjeđe se peritonealna drenaža primjenjuje kao konačan kirurški tretman.

Od trenutka uvođenja primarne peritonealne drenaže više od 20 studija pokušalo je odrediti prednost neke od metoda, ali jasne preporuke još nisu donesene.

Neke studije smatraju da peritonealna drenaža ne poboljšava preživljavanje kod perforacija u djece izrazito niskih porođajnih masa (39). Neke studije koje su promatrale nekrotizirajući enterokolitis s perforacijom, ne nalaze da vrsta operativnog zahvata utječe na preživljavanje (41).

I nakon operativnog zahvata, bilo laparotomije ili peritonealne drenaže, potreban je intenzivan nadzor i liječenje.

1.5. Komplikacije nakon gastrointestinalne perforacije

Nakon gastrointestinalne perforacije moguć je niz ranih i kasnih komplikacija. Rane postoperativne gastrointestinalne komplikacije su: poremećena funkcija gastrointestinalnog sustava i strikture. Rjeđe postoperativne komplikacije su još dehiscijencija rane i intraabdominalni apsces.

Najvažnija kasna gastrointestinalna komplikacija je sindrom kratkog crijeva. On je uvjetovan dužinom reseciranog crijeva, mjestom resekcije i zahvaćenosti ileocekalne valvule.

Posljedice oštećene funkcije probavnog sustava su malapsorpcija i malnutricija. Nakon gastrointestinalne perforacije često je potrebna totalna parenteralna prehrana, što može uzrokovati poremećaj funkcije jetre i jetrenu insuficijenciju. U najtežim slučajevima može biti potrebna transplantacija crijeva (35).

Važne kasne komplikacije gastrointestinalne perforacije su zaostajanje u somatskom i neurološkom razvoju. Višegodišnjim praćenjem našlo se da djeca nakon gastrointestinalne perforacije često zaostaju u rastu, visini i težini u odnosu na svoje vršnjake. Nakon perforacije gastrointestinalnog sustava, do sada je kod djece opisano više neurorazvojnih oštećenja: cerebralna paraliza, kognitivni deficit, oštećenje vida i rjeđe oštećenje sluha. Neurorazvojni ishod smatra se boljim nakon spontane intestinalne perforacije nego nakon nekrotizirajućeg enterokolitisa, premda su i nakon SIP-a opisane lezije moždanog parenhima: intraventrikularno krvarenje i periventrikularna leukomalacija (35, 41, 43).

Prognoza gastrointestinalne perforacije nakon intestinalne opstrukcije ovisi i o pridruženim anomalijama.

1.6. Mortalitet nakon gastrointestinalne perforacije

Usprkos općem napretku u liječenju novorođenčadi mortalitet nakon gastrointestinalne perforacije još je uvijek visok. Najveća smrtnost nakon GIP-a dovodi se u vezu s nekrotizirajućim enterokolitisom. Nakon GIP-a uzrovanog nekrotizirajućim enterokolitisom smrtnost je 30- 50%, što se nije promijenilo zadnjih 30 godina (41). Smrtnost nakon spontane intestinalne perforacije iznosi 14-50% (4, 13).

Smrtnost nakon GIP-a ovisna je i o lokalizaciji perforacije. Mortalitet je tako veći nakon gastične perforacije, a manji nakon kolorektalne perforacije, perforacije debelog crijeva imaju bolji ishod od perforacija tankog crijeva (48).

Osim toga, na mortalitet utječu gestacijska dob i porođajna masa (1).

Vrsta operativnog zahvata, eksplorativna laparotomija ili peritonealna drenaža, smatra se, ne utječu na ishod (39).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

- utvrditi povezanost ponderalnog indeksa i ostalih čimbenika rizika i gastrointestinalnih perforacija
- utvrditi učestalost gastrointestinalnih perforacija (po uzročnoj bolesti, po mjestu perforacije)
- utvrditi mortalitet nakon gastrointestinalnih perforacija (po uzročnoj bolesti, po mjestu perforacije)

Čimbenici rizika: etiopatogeneza gastrointestinalne perforacije je multifaktorijalna, a svi čimbenici koji utječu na njen nastanak nisu poznati.

Dosadašnja istraživanja pokazala su da je ponderalni indeks neovisan čimbenik rizika za novorođenački mortalitet, ali nije do sada promatran kao čimbenik rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije.

Prvi cilj našeg istraživanja je utvrditi povezanost ponderalnog indeksa i gastrointestinalnih perforacija kod novorođenčadi. Također ćemo utvrditi značaj ostalih čimbenika rizika (perinatalnih i postnatalnih) za nastanak gastrointestinalne perforacije, a koji nisu potpuno razjašnjeni u postojećoj znanstvenoj literaturi.

Učestalost: učestalost gastrointestinalnih perforacija i uzročnih bolesti za nastanak GIP-a je među različitim medicinskim centrima različita.

Drugi cilj ovog istraživanja je odrediti učestalost gastrointestinalnih perforacija u našoj populaciji. Odredit ćemo i koji uzročni entiteti dovode do nastanka GIP-a, kao i zastupljenost različitih mjesta perforacije.

Odredit ćemo i učestalost pojedinih načina kirurškog zbrinjavanja gastrointestinalnih perforacija.

Mortalitet: gastrointestinalna perforacija je prema dostupnim podacima povezana s visokim mortalitetom. Najnovije znanstvene studije čak pokušavaju retrospektivno revidirati kliničke dijagnoze GIP-a prethodnih studija (npr. u definicijama NEC i SIP), ne bi li jasnije povezali smrtnost sa određenim uzročnim entitetom. U našem istraživanju definirali smo potencijalne uzročne entitete u nekoliko kategorija (NEC, SIP, intestinalna opstrukcija, mekonijijski ileus), a da bismo odredili njihovu značajnost među novorođenčadi s perforacijom.

Treći cilj je odrediti ukupan mortalitet nakon gastrointestinalne perforacije. Mortalitet će biti određen i u odnosu na uzročne entitete koji dovode do perforacije i u odnosu na mjesto perforacije.

3. ISPITANICI I METODE RADA

3.1. Podaci o ustanovi

Istraživanjem su analizirani podaci o novorođenčadi prikupljeni iz medicinske dokumentacije Odjela za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porođaje, Odjela za dječju kirurgiju Klinike za kirurgiju, Jedinice intenzivnog liječenja djece Klinike za dječje bolesti i Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 1990. do 31. prosinca 2011. godine. Ukupan broj živorođene djece u KBC-u Split u promatranom razdoblju bio je 103.852, a broj primljene novorođenčadi u Klinički odjel za neonatologiju bio je 39.740. Učestalost rađanja nedonoščadi u Republici Hrvatskoj je 5-7%, a u Splitsko-dalmatinskoj županiji 5% živorođene djece (49). U promatranom periodu rođeno je 5193 nedonoščadi koji su činili 13 % od ukupno liječene djece na Odjelu za neonatologiju, Klinike za ženske bolesti i porođaje.

3.2. Ustroj istraživanja

Istraživanje je s obzirom na pristup teorijsko, a s obzirom na namjenu primijenjeno istraživanje. Glede načina dobivanja podataka riječ je o opservacijskom istraživanju, dok je vremenska orijentacija retrospektivna. Skupina ispitanika uspoređena je s kontrolnom skupinom usklađenom po gestacijskoj dobi (prema engleskom jeziku: *matched case - control study*).

3.3. Ispitanici

Skupina ispitanika sastoji se od 35 novorođenčadi gestacijske dobi od 25 do 40 tjedana (prema zadnjoj menstruaciji) s gastrointestinalnom perforacijom, koja su liječena u Kliničkom odjelu za neonatologiju, Kliničkog bolničkog centra Split u vremenskom razdoblju od 1990. do 2011. godine.

Većina novorođenčadi (31) rođena je u rodilištu Klinike za ženske bolesti i porođaje, KBC Split, četiri novorođenčeta su rođena u rodilištima u Sinju, Zadru, Mostaru i Tomislavgradu.

Kontrolnu skupinu čini 76 novorođenčadi, primljene na Klinički odjel za neonatologiju neposredno prije i poslije ispitanika od kojeg se prema gestacijskoj dobi ne razlikuju više od jednog gestacijskog tjedna (+/- 1 gestacijski tjedan) i kod kojih nije došlo do perforacije crijeva u novorođenačkom periodu. U kontrolnoj skupini su i blizanci ispitanika.

3.4. Postupci

Istraživanje je provedeno analizom podataka dobivenih iz medicinske dokumentacije majki i novorođenčadi.

Dužina trajanja trudnoće, odnosno gestacijska dob određena je prema zadnjoj menstruaciji iz podataka s Novorođenačkog lista iz Povijesti bolesti i izražena u napunjenim gestacijskim tjednima (36 tjedana + 6 dana = 36 tjedana; 36 tjedana + 7dana = 37 tjedana).

Analizirani čimbenici rizika podijeljeni su na perinatalne i postnatalne.

Perinatalni čimbenici rizika:

- dob majke (godine) i paritet majke (redni broj poroda),
- preeklampsija majke,
- placenta previja,
- produženo stanje prsnuća plodovih ovoja (> 18 h),
- stav zatkom kod poroda,
- porod carskim rezom,
- muški spol djeteta,
- porođajna masa,
- porođajna duljina,
- ponderalni indeks,
- Apgar ocjena u prvoj minuti,

Mjera navedenih perinatalnih čimbenika je kvalitativna (da li je kod ispitanika čimbenik rizika prisutan ili ne).

Za određivanje trofičnosti novorođenčeta u odnosu na paritet majke, spol novorođenčeta i gestacijsku dob korištene su vlastite centilne krivulje izvedene iz prosječnih mjera novorođenačke populacije rođene u Klinici za ženske bolesti i porođaje, KBC Split (50). Novorođenče porođajne mase između desete i devedesete centilne krivulje za pripadajuću gestacijsku dob je eutrofično novorođenče, novorođenče s porođajnom masom manjom od desete centilne krivulje za gestacijsku dob je hipotrofično novorođenče dok je ono čija je porođajna masa iznad devedesete centilne krivulje hipertrofično.

Za svakog ispitanika određen je ponderalni indeks (PI). Ponderalni indeks je omjer porođajne mase (PM) i duljine (PD), a računa se prema formuli $PI(g/cm^3) = 100 \times PM(g)/PD(cm)^3$. Mjera kojom se izražava ponderalni indeks je metrička. Ponderalni indeks izražava se kao

aritmetička sredina \pm standardna devijacija. Kod hipotrofične novorođenčadi dodatno smo procijenili unutar maternični rast određivanjem ponderalnog indeksa u odnosu na gestacijsku dob korištenjem centilnih krivulja za našu populaciju razvijene u Klinici za ženske bolesti i porođaje, KBC Split (33). Hipotrofično novorođenče s ponderalnim indeksom između desete i devedesete centile za pripadajuću gestacijsku dob simetrično je smanjenog rasta, hipotrofična novorođenčad s ponderalnim indeksom manjim od desete centile i iznad devedesete centile su asimetrično promijenjenog rasta.

Apgar ocjenom ispitanici su podijeljeni u skupine s obzirom na vitalnost: uredna vitalnost kod Apgar ocjene 8 - 10, umjerena hipoksija kod Apgar ocjene 4 - 7 i teška hipoksija kod Apgar ocjene 0 - 3.

Postnatalni čimbenici rizika:

- respiracijski distress sindrom,
- prisutnost centralnog venskog umbilikalnog katetera,
- sepsa,
- policitemija,
- anemija,
- peroralno hranjenje,
- dob nakon poroda kada je dijagnosticirana perforacija (dani).

Respiracijski distress sindrom (RDS) određen je kliničkim simptomima (tahipneja, dispneja, cijanoza), potrebom za primjenom oksigenoterapije (>25% kisika u udahnutom zraku i/ili strojnom ventilacijom) uz pozitivan radiološki nalaz.

Prisutnost centralnog venskog umbilikalnog katetera potvrđena je radiološkom snimkom. Sepsa je definirana kao kliničko pogoršanje uzrokovano infekcijom, liječeno antibioticima i s potvrđenim nalazom izolata iz hemokulture i laboratorijskim znacima infekcije.

Policitemija je definirana kao hematokrit iznad 0,65 (65%), anemija je definirana kao hemoglobin (Hb) manji od 140 g/l u uzorku venske krvi (51).

Mjera navedenih postnatalnih čimbenika rizika je kvalitativna.

Iz Liste prehrane dobiveni su podaci o peroralnom hranjenju. Sva peroralno hranjena djeca dobivala su samo adaptirane pripravke mlijeka ovisno o zrelosti djeteta („Bebimil 1“, „PreNan“ ili „PreHipp“) ili adaptirano mlijeko u kombinaciji s majčinim mlijekom.

Gastrointestinalna perforacija dokazana je radiološki prikazom slobodnog zraka intraperitonealno nativnom snimkom abdomena u ležećem položaju djeteta na lijevom boku ili u visećem stavu.

Na osnovi kirurškog nalaza tijekom operativnog zahvata utvrđeno je: mjesto perforacije, vrsta i opseg operativnog zahvata.

Rubovi perforacijskog otvora uzimani su za vrijeme operativnog zahvata i poslani su na patohistološku analizu.

Analizom kliničke slike, nalaza kirurga i patohistološkog nalaza određen je uzročni entitet koji je doveo do perforacije.

Uzročni entiteti koji dovode do perforacije podijeljeni su na:

- nekrotizirajući enterokolitis,
- spontana ili idiopatska intestinalna perforacija,
- intestinalna opstrukcija,
- mekonijski ileus
- i ostalo (perforacija jednjaka).

3.5. Statistički postupci

Varijable - čimbenici rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije, podijeljeni su na perinatalne i postnatalne. Za analizu ponderalnog indeksa korišten je t test.

Za analizu kvalitativnih varijabli i usporedbu pariteta majki korišten je χ^2 test.

Dob majke je analizirana Mann-Whitney U testom.

Za potvrdu čimbenika rizika za nastanak perforacije korišteni su dodatni statistički testovi: logistička regresija i multipla logistička regresija.

Za procjenu snage (jakosti) statističkog odnosa između istraživanog čimbenika rizika i bolesti (gastrointestinalne perforacije) te stvaranje zaključaka o mogućoj uzročnoj povezanosti, korištene su epidemiološke mjere povezanosti, i to mjere odnosa, tj. vjerojatnost odnosa (prema engleskom jeziku: *odds ratio*). Približni rizik za nastanak gastrointestinalne perforacije dobio se izračunavanjem odnosa vjerojatnosti ispitanika i onih u kontrolnoj skupini da budu izloženi čimbeniku rizika. Potom se računao 95% raspon pouzdanosti (prema engleskom jeziku: *confidence interval, 95% CI*).

Svi podaci su interpretirani na razini značajnosti od $p < 0,05$.

Učestalost gastrointestinalnih perforacija pokazuje omjer bolesnika s gastrointestinalnom perforacijom u odnosu na ukupan broj živorođene djece, u odnosu na broj djece liječene u Kliničkom odjelu za neonatologiju i u odnosu na broj nedonoščadi. Učestalost je izračunana formulama:

- broj djece s gastrointestinalnim perforacijama / ukupan broj živorođene djece x 1000,
- broj djece s gastrointestinalnim perforacijama / broj djece liječene na kliničkom odjelu x 1000,
- broj nedonoščadi s gastrointestinalnim perforacijama / procijenjeni broj nedonoščadi x 1000.

Mortalitet nakon gastrointestinalne perforacije pokazuje omjer umrle djece s gastrointestinalnim perforacijama tijekom novorođenačkog perioda (28 dana) u odnosu na ukupan broj djece s gastrointestinalnim perforacijama. Mortalitet je izračunan formulom: broj umrle novorođenčadi s gastrointestinalnom perforacijom / ukupan broj djece s gastrointestinalnim perforacijama x 100.

Određen je i mortalitet nakon gastrointestinalne perforacije u odnosu na uzrok perforacije i u odnosu na mjesto perforacije.

Rezultati su prikazani tablično i grafički.

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike ispitanika

Gastrointestinalna perforacija je utvrđena kod 35 novorođenčadi koja su liječena u Odjelu za neonatologiju, Klinike za ženske bolesti i porođaje, KBC Split u razdoblju od 1990. do 2011. Oni čine ispitnu skupinu. U kontrolnoj skupini je 76 novorođenčadi.

Karakteristike ispitanika su prikazane na Tablici 1.

Tablica 1. Prikaz novorođenčadi prema medijanu (min-max) gestacijske dobi, porođajne mase i duljine

Karakteristike ispitanika	Novorođenčad s perforacijom	Kontrolna skupina
	n=35	n=76
Gestacijska dob (tjedni)	36 (25-40)	37 (26-41)
Porođajna masa (g)	2725 (900-4250)	2750 (680-5000)
Porođajna duljina (cm)	47 (34-53)	48 (32-55)

U Tablici 2. prikazana je podjela skupine ispitanika i kontrolne skupine novorođenčadi u tri grupe prema gestacijskoj dobi. Nema statistički značajne razlike po tjednima gestacije među skupinama čime smo potvrdili usporedivost ispitne i kontrolne skupine (gestacijsku dob kao faktor uključenja u kontrolnu skupinu).

Tablica 2. Prikaz novorođenčadi prema gestacijskoj dobi

Gestacijski tjedni	Novorođenčad s perforacijom	Kontrolna skupina
	n=35	n=76
Nedonoščad (<32 gest.tj.)	5 (14,3%)	11 (14,5%)
Nedonoščad (32-36 gest.tj.)	14 (40,0%)	27 (35,5%)
Donošena nov. (37 gest.tj. i više)	16 (45,7%)	38 (50,0%)

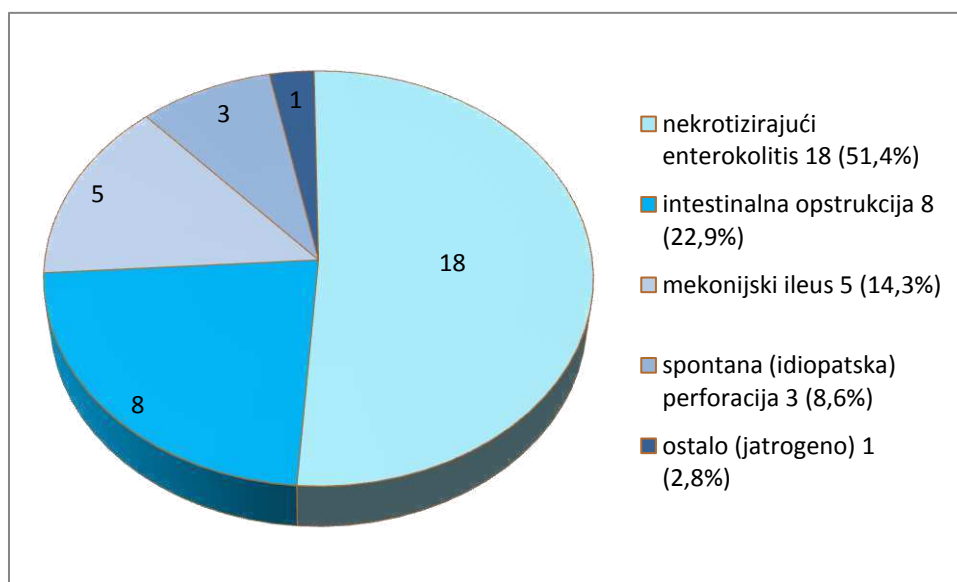
4.2. Učestalost gastrointestinalne perforacije

Tijekom promatranog razdoblja 1990.-2011. godine u Klinici za ženske bolesti i porođaje KBC-a Split bilo je ukupno 103.852 živorođene djece. Učestalost gastrointestinalne perforacije u odnosu na broj živorođene djece je bila 0,34 ‰.

Tijekom promatranog razdoblja u Odjelu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porođaje KBC-a Split liječeno je ukupno 39.740 djece. Učestalost gastrointestinalne perforacije u odnosu na broj djece liječene na kliničkom odjelu bila je 0,88 ‰.

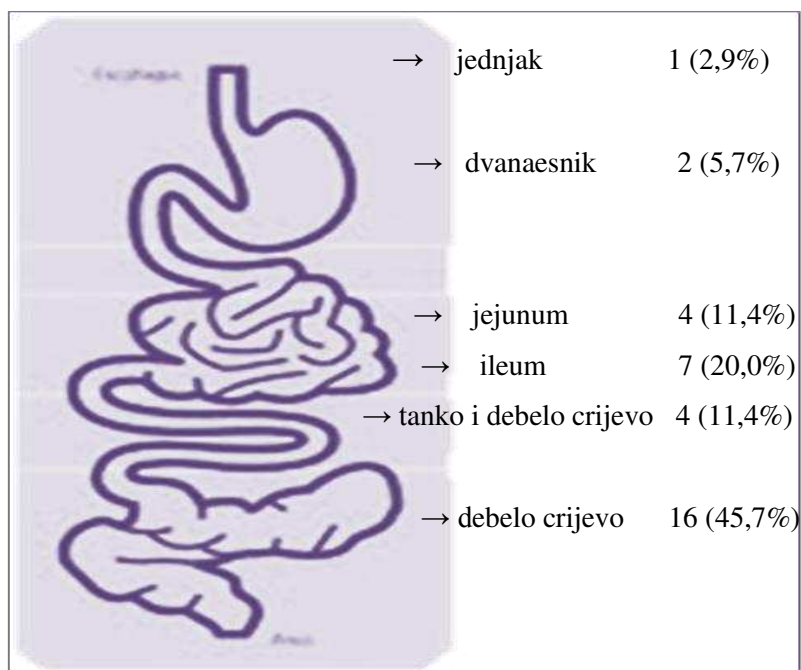
U skupini ispitanika s perforacijom udio nedonoščadi je bio 54,3% (19 ispitanika). S obzirom na to da je procijenjeno kako je u navedenom periodu bilo 5193 nedonoščadi, učestalost gastrointestinalne perforacije među nedonoščadi bila je 3,66‰, a učestalost gastrointestinalne perforacije među donošenom novorođenčadi liječenom na Kliničkom odjelu za neonatologiju bila je 0,46‰.

Na Slici 1. su prikazani uzroci gastrointestinalne perforacije. Najčešći uzroci su bili nekrotizirajući enterokolitis (NEC) i intestinalna opstrukcija. Nekrotizirajući enterokolitis bio je uzrok kod 18 (51,4%) novorođenčadi.



Slika 1. Broj (%) pojedinih uzroka gastrointestinalne perforacije među ispitanicima (n=35)

Na Slici 2. prikazani su broj i postotak novorođenčadi s gastrointestinalnom perforacijom u odnosu na mjesto perforacije. Najčešće mjesto perforacije bilo je debelo crijevo, kod 16 bolesnika (45,7%). Perforaciju tankog crijeva imalo je ukupno 13 djece (37,1%). Četiri novorođenčeta su imala multiple perforacije i debelog i tankog crijeva (11,4%). Kod jednog novorođenčeta se i nakon eksplorativne laparotomije nije našlo mjesto perforacije.



Slika 2. Broj (%) novorođenčadi s gastrointestinalnom perforacijom u odnosu na mjesto perforacije

4.3. Čimbenici rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije

4.3.1. Perinatalni čimbenici rizika

U Tablici 3. prikazane su prosječne vrijednosti ponderalnog indeksa, te broj i postotak novorođenčadi prema centilama porođajne mase i duljine u odnosu na gestacijsku dob. Statistički je značajan udio hipotrofične novorođenčadi među djecom s gastrointestinalnom perforacijom u odnosu na kontrolnu skupinu.

Prosječna vrijednost ponderalnog indeksa (PI) nije bila statistički značajno različita između ispitne i kontrolne skupine (Tablica 3.)

Tablica 3. Prikaz broja (%) novorođenčadi prema prosječnoj vrijednosti ponderalnog indeksa (PI): aritmetička sredina \pm standardna devijacija (SD) i centilama porođajne mase (PM) i porođajne duljine (PD)

Karakteristike novorođenčadi	Novorođenčad s perforacijom n=35	Kontrolna skupina n=76
PI \pm SD	2,53 \pm 0,3	2,52 \pm 0,3
PM (centili):		
hipotrofično (<10.centile)	11 (31,4%)	10 (13,2%)
eutrofično (10.- 90. centile)	18 (51,4%)	59 (77,6%)
hipertrofično (>90.centile)	6 (17,1%)	7 (9,2%)
PD (centili):		
< 10. centile	6 (18,2%)	7 (9,2%)
10.-90. centile	22 (66,7%)	64 (84,2%)
> 90. centile	5 (15,2%)	5 (6,6%)

$P < 0,05$ (χ^2 test)

Kod hipotrofične novorođenčadi odredili smo obrazac fetalnog rasta korištenjem centilnih krivulja za ponderalni indeks u odnosu na gestacijsku dob. Udio djece sa simetričnim i asimetričnim zastojem rasta podjednak je u obje skupine ispitanika (Tablica 4.).

Tablica 4. Obrazac fetalnog rasta kod hipotrofične novorođenčadi

Ponderalni indeks	Hipotrofična novorođenčad s perforacijom	Hipotrofična novorođenčad iz kontrolne skupine
	n=11	n=10
manji od 10. centile (<1,72-2,41)	6 (54,5%)	6 (60,0%)
od 10. do 90. centile	4 (36,4%)	4 (40,0%)
veći od 90. centile (>2,46-3,09)	1 (9,1%)	0

Tablica 5. prikazuje udio novorođenčadi prema porođajnoj masi (PM): vrlo niske, niske i uredne porođajne mase. Udio djece čija je PM manja od 1500 g odnosno vrlo niske porođajne mase, je statistički značajno veći u skupini djece s perforacijom.

Tablica 5. Prikaz novorođenčadi prema porođajnoj masi (PM)

Porođajna masa (PM)	Novorođenčad s perforacijom	Kontrolna skupina
	n=35	n=76
vrlo niska PM (< 1500 g)	8 (22,9%)	7 (9,2%)
niska PM (1500-2499 g)	4 (11,4%)	24 (31,6%)
uredna PM (≥ 2500 g)	23 (65,7%)	45 (59,2%)

$P < 0,05$ (χ^2 test)

U Tablici 6. prikazane su karakteristike majki u ispitnoj i kontrolnoj skupini. Nije utvrđena statistički značajna razlika u dobi majki kao i u paritetu majki između skupina.

Tablica 6. Prosječna dob i paritet majki

Karakteristike majki	Novorođenčad s perforacijom	Kontrolna skupina
Dob majke		
godine (min.-max.)	26 (18-44)	28 (18-41)
Paritet		
prvorotkinja	20 (58,8%)	35 (46,7%)
drugorotkinja	10 (29,4%)	27 (36,0%)
višerotkinja	4 (11,7%)	13 (17,4%)

U Tablici 7. prikazana je učestalost perinatalnih čimbenika rizika u skupini novorođenčadi s gastrointestinalnom perforacijom i kontrolnoj skupini. Nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina, prema sljedećim kategorijama: produženo stanje prsnuća plodovih ovoja, prezentacija kod poroda (zatkom ili glavicom), način dovršenja poroda (vaginalno ili carskim rezom), spol i Apgar ocjena u prvoj minuti. Ukupno je sedam majki imalo preeklampsiju, 5 u ispitnoj, 2 u kontrolnoj skupini što je bio premalen broj za statističku usporedbu. Nije bilo placente previje (Tablica 7.)

Tablica 7. Perinatalni čimbenici rizika

Perinatalni čimbenici rizika	Novorođenčad s perforacijom	Kontrolna skupina
	n=35	n=76
Preeklampsija	5 (15,2%)	2 (2,6%)
Produženo stanje prsnuća pl.ovoja	5 (15,2%)	13 (17,1%)
Položaj zatkom	5 (15,2%)	7 (9,2%)
Carski rez	11 (32,4%)	17 (22,4%)
Spol (muški)	19 (54,3%)	38 (50,0%)
Apgar ocjena u 1. min.		
0-3 (teška hipoksija)	2 (5,9%)	1 (1,3%)
4-7 (umjerena hipoksija)	13 (38,2%)	23 (30,3%)
8-10 (uredna vitalnost)	19 (55,9%)	52 (68,4%)

4.3.2. Postnatalni čimbenici rizika

Kod 35 ispitanika perforacija se javljala od prvog do 25. dana života, od toga u prvih 7 dana života perforacija je dokazana kod 60% (21) novorođenih.

U Tablici 7. prikazan je udio postnatalnih čimbenika rizika u ispitnoj i kontrolnoj skupini. Statistički je značajno veći udio novorođenčadi s anemijom u skupini novorođenčadi s perforacijom nego u kontrolnoj skupini.

Sva novorođenčad u kontrolnoj skupini hranjena su peroralno. Do nastanka perforacije peroralno je hranjeno 20 (57,1%) ispitanika. Nije bilo statistički značajne razlike između ispitne i kontrolne skupine prema ostalim postnatalnim čimbenicima rizika: respiracijski distress sindrom (RDS-u), upotreba mehaničke ventilacije, prisutnost centralnog venskog umbilikalnog katetera (CVUK), pozitivna hemokultura (HK) i policitemija (Tablica 8.).

Tablica 8. Postnatalni čimbenici rizika

Čimbenici rizika	Novorođenčad s perforacijom (n=35)	Kontrolna skupina (n=76)
Bez RDS-a	9 (26,5%)	33 (43,4%)
RDS	13 (38,2%)	29 (38,1%)
RDS + meh.ventilacija	12 (35,3%)	14 (18,4%)
CVUK	5 (14,7%)	9 (11,8%)
Pozitivna HK	4 (11,8%)	11 (14,5%)
Policitemija	5 (14,3)	6 (7,9%)
Anemija	9 (25,7%)	3 (3,9%)

$P < 0,05$ (χ^2 test);
RDS=respiracijski distress sindrom, CVUK=centralni venski umbilikalni kateter; HK=hemokultura

Za potvrdu porođajne mase manje od 10. centile i anemije kao čimbenika rizika za nastanak perforacije korišteni su dodatni statistički testovi: logistička regresija i multipla logistička regresija.

U Tablici 9. su prikazani rezultati logističke regresije.

Tablica 9. Rezultati logističke regresije

	Novorođenčad s perforacijom	Kontrolna skupina	OR (95% CI)
Čimbenici rizika	n=35	n=76	
hipotrofični	11 (31,4%)	10 (13,2%)	3 (1,14-8)
eutrofični i hipertrofični	24 (68,5%)	66 (86,8%)	
nov. sa anemijom	9 (25,7%)	3 (3,9%)	8,4 (2,1-33)
nov. bez anemije	26 (74,3%)	73 (96,1%)	

$P < 0,05$;

OR= prema engleskom jeziku: *odds ratio*, vjerojatnost odnosa,

CI= prema engleskom jeziku: *confidence interval*, raspon pouzdanosti sa širinom raspona pouzdanosti 95%

Omjer izgleda za nastanak perforacije je 3 puta veći u skupini hipotrofične djece za dob nego u skupini eutrofične i hipertrofične djece za dob uz raspon pouzdanosti od 95%.

Omjer izgleda za nastanak perforacije je 8,4 puta veći kod djece s anemijom nego u djece koja nisu imala anemiju uz raspon pouzdanosti od 95% (Tablica 9.).

Multiplom logističkom regresijom potvrđuje se da su oba čimbenika rizika: porođajna masa ispod 10. centile za dob (hipotrofija) i anemija statistički značajni za nastanak gastrointestinalne perforacije (Tablica 10.).

Tablica 10. Rezultati multiple logističke regresije

Čimbenici rizika	OR	95% CI
PM < 10. centile za dob (hipotrofični)	4,01	1,45-11,2
anemija	10,9	2,6-45

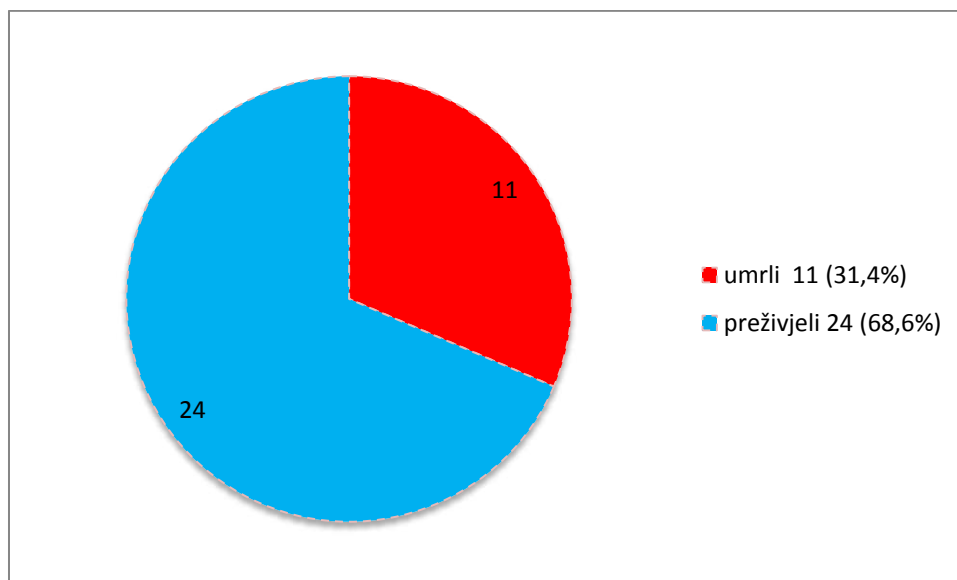
$P < 0,05$;

OR= prema engleskom jeziku: *odds ratio*, vjerojatnost odnosa,

CI= prema engleskom jeziku: *confidence interval*, raspon pouzdanosti sa širinom raspona pouzdanosti 95%

4.4. Mortalitet nakon gastrointestinalne perforacije

Broj umrle novorođenčadi s gastrointestinalnom perforacijom tijekom novorođenačkog perioda (28 dana) u odnosu na ukupan broj djece s gastrointestinalnom perforacijom bio je 31,4% odnosno 11 novorođenčadi (Slika 3.).



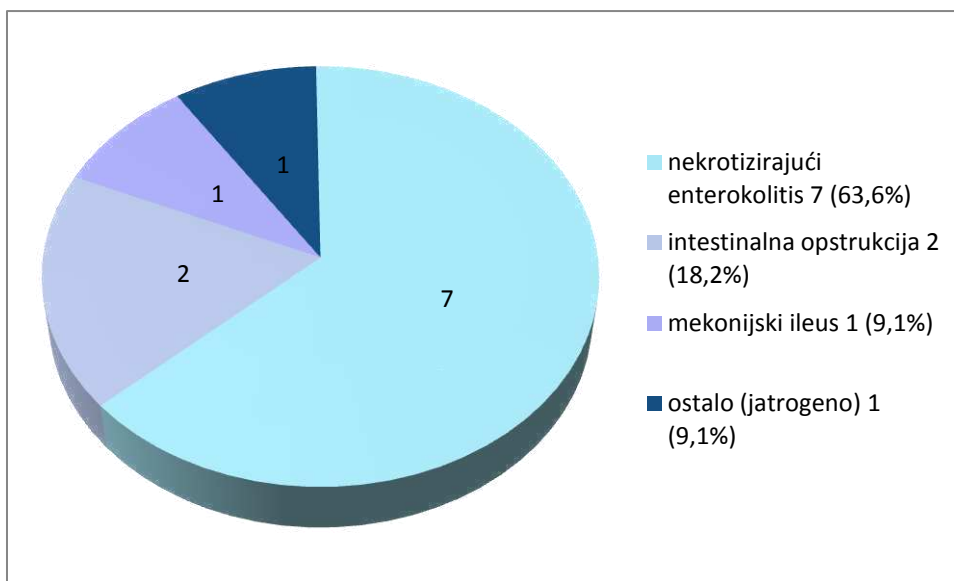
Slika 3. Mortalitet nakon gastrointestinalne perforacije (n=35)

Dva novorođenčeta su umrla neposredno nakon novorođenačkog perioda od 28 dana (30. i 31. dan).

U ranom periodu od 1991. do 2000. godine umrlo je 7 djece (41,2%) od 17 djece s gastrointestinalnom perforacijom, a u novijem periodu od 2001. do 2011. godine umrlo je 4 djece (22,2%) od 18 djece s gastrointestinalnom perforacijom u novijem periodu.

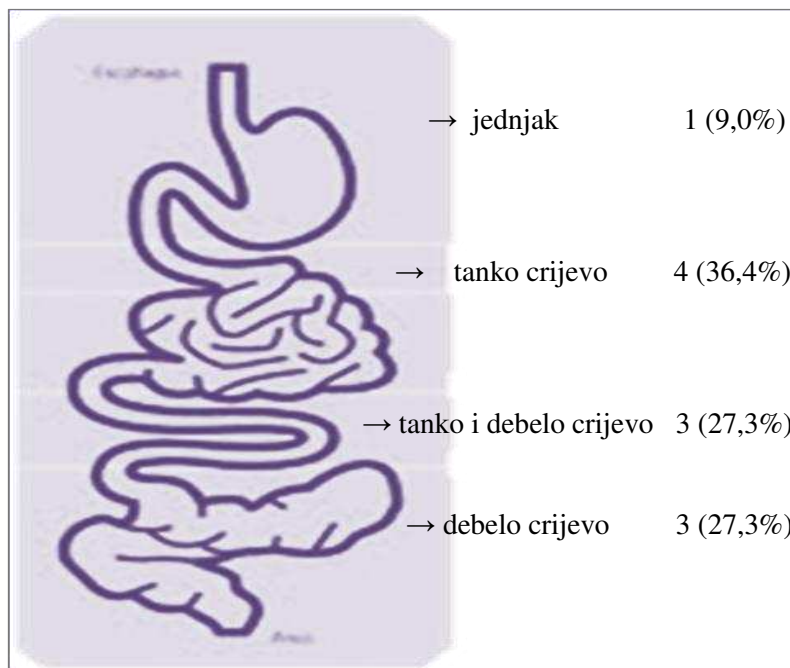
Među umrlom novorođenčadi bilo je 6 djece s anemijom (54,5% umrlih). Među umrlom novorođenčadi bila su 3 novorođenčeta hipotrofična za dob.

Na Slici 4. prikazan je udio pojedinih uzroka perforacije među umrlom djecom. Od 11 umrle novorođenčadi 7 (63,6%) ih je umrlo nakon perforacije uzrokovane nekrotizirajućim enterokolitisom. Jedno novorođenče s nekrotizirajućim enterokolitisom i perforacijom, umrlo je nakon novorođenačkog perioda. Spontana (idiopatska) perforacija bila je uzrok perforacije kod 3 novorođenčeta, a nakon spontane intestinalne perforacije nije umrlo niti jedno dijete.



Slika 4. Broj (%) pojedinih uzroka gastrointestinalne perforacije među umrlom djecom (n=11)

Na Slici 5. prikazan je udio pojedinih mjesta perforacije među umrlom djecom. Među umrlom novorođenčadi (n=11) najviše je bilo novorođenčadi s perforacijom tankog crijeva, njih 4 (36,4%). Još dvoje djece s perforacijom tankog crijeva je umrlo nakon novorođenačkog perioda.



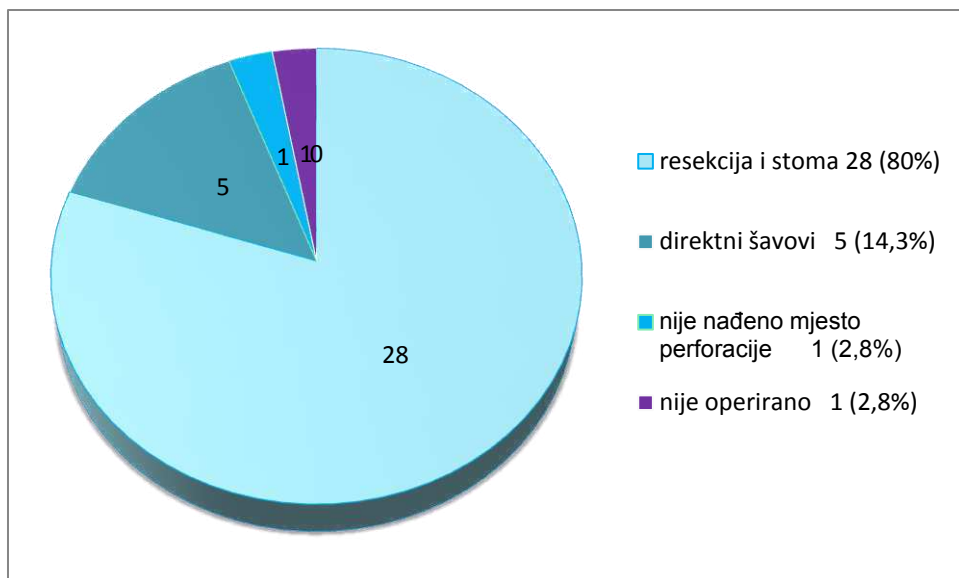
Slika 5. Broj (%) pojedinih mjesta gastrointestinalne perforacije među umrlom djecom (n=11)

4.5. Vrsta i način kirurškog zbrinjavanja gastrointestinalne perforacije

Kod gotovo sve novorođenčadi, odnosno kod 34 (97,1%) od 35 novorođenčadi je nakon postavljene dijagnoze perforacije učinjen operativni zahvat, kod 33 novorođenčeta eksplorativna laparotomija, kod jednog novorođenčeta zbog perforacije jednjaka učinjena je torakotomija. Jedno novorođenče nije operirano zbog lošeg općeg stanja.

Eksplorativnom laparotomijom je kod 28 (80%) novorođenčadi nakon resekcije (nekrotičnih rubova perforacijskog otvora ili resekcije većeg dijela tankog ili debelog crijeva), formirana perkutana stoma. Kod 5 djece mjesto perforacije je zatvoreno šavovima i nije formirana perkutana stoma. Kod jednog novorođenčeta tijekom operativnog zahvata nije se našlo mjesto perforacije (Slika 6.).

U skupini novorođenčadi kod kojih je učinjena resekcija debelog crijeva bilo je 8 hemikolektomija i 1 subtotalna kolektomija.



Slika 6. Broj (%) novorođenčadi prema vrsti operativnog zahvata (n=35)

5. RASPRAVA

U Odjelu za neonatologiju, Klinike za ženske bolesti i porođaje, Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 1990. do 2011. godine gastrointestinalna perforacija utvrđena je kod ukupno 35 novorođenčadi. Učestalost gastrointestinalnih perforacija u odnosu na broj živorođene djece bila je 0,34‰, a u odnosu na broj djece liječene na Kliničkom odjelu za neonatologiju 0,88‰. Učestalost gastrointestinalne perforacije među nedonoščadi bila je 3,66‰, a učestalost gastrointestinalne perforacije među donošenom novorođenčadi liječenom na Kliničkom odjelu za neonatologiju bila je 0,46‰.

Studije koje obuhvaćaju i procjenjuju sve uzroke gastrointestinalnih perforacija i njihov međusobni značaj u literaturi su rijetke. Prema dostupnim podacima učestalost GIP-a je mala. U pravilu se izražava apsolutnim brojevima tijekom duljih vremenskih razdoblja. Incidencija novorođenačkih gastrointestinalnih perforacija među različitim bolničkim centrima je različita. U Sveučilišnoj bolnici Fukuoka *Asabe i sur.* u tridesetogodišnjem periodu našli su 34 slučaja gastrointestinalnih perforacija (3). Pojavnost GIP-a je veća na Odjelima dječje kirurgije. Na Odjelu dječje kirurgije *Khan i sur.* opisuju 89 slučajeva gastrointestinalnih perforacija koji čine 16,5% sve novorođenčadi primljene na taj odjel (10). Zbog male pojavnosti GIP-a česte su multicentrične studije. U multicentričnoj studiji (tri novorođenačka odjela) *Calisti i sur.* opisano je 85 slučajeva novorođenačkih intestinalnih perforacija u Lazio regiji u Italiji, tijekom desetogodišnjeg razdoblja (4). Isti autori procjenjuju da među djecom u novorođenačkim jedinicama intenzivnog liječenja (promatrana su tri novorođenačka odjela koja su imala oko 600 primljene teško bolesne novorođenčadi godišnje), učestalost gastrointestinalnih perforacija iznosi između 1 i 3%.

Navedeni podaci u skladu su s ovim rezultatima, prema kojima je učestalost gastrointestinalnih perforacija niska, iznosila je 35 novorođenčadi tijekom 22 godine.

Učestalost GIP-a u odnosu na broj liječene novorođenčadi u ovoj studiji je manja u odnosu na nalaz drugih autora, moguće zbog organizacijskih karakteristika Kliničkog odjela za neonatologiju na kojem se provodi i intenzivno i postintenzivno liječenje.

Prema literaturi, različiti se čimbenici rizika dovode u vezu s nastankom gastrointestinalne perforacije. Rijetke su studije koje pojedinačno obrađuju sve čimbenike rizika, češće se čimbenici rizika promatraju u odnosu na uzročne bolesti.

Prema literaturi se gastrointestinalna perforacija najčešće javlja kod nedonoščadi (3, 4, 5, 6, 7).

Udio nedonoščadi među ispitanicima u ovom istraživanju bio je 54,3%, a medijan gestacijske dobi 36 gestacijskih tjedana, odnosno gotovo polovica ispitanika bila su donošena novorođenčad (45,7%). Nasuprot tome, drugi autori među djecom s gastrointestinalnom perforacijom nalaze značajno veći udio nedonoščadi nego u ovoj studiji (4, 52). *Sakellaris i sur.* (2012. god.) navode u rezultatima svojeg desetogodišnjeg retrospektivnog istraživanja srednju dob od 28 gestacijskih tjedana i visoki udio nedonoščadi (77,8%) u skupini djece s gastrointestinalnim perforacijama (52).

U ovom istraživanju su skupine ispitanika s gastrointestinalnom perforacijom i kontrolna skupina usklađene po gestacijskoj dobi (prema engleskom jeziku: *matched case-control study*) te nedonošenost nije promatrana kao čimbenik rizika.

Iako su ispitivane skupine u ovom istraživanju bile usklađene prema gestacijskoj dobi, u skupini novorođenčadi s gastrointestinalnom perforacijom značajno je bio veći udio djece vrlo niske porođajne mase, manje od 1500 g (22,9 %), u odnosu na kontrolnu skupinu. Prema podacima iz literature gastrointestinalna perforacija češće se javlja u djece vrlo niske porođajne mase (4, 7, 35, 39, 40, 41), a neki autori navode da taj udio može dosegnuti više od 70% (7, 52).

U obje ispitivane skupine dodatno je procijenjena uhranjenost novorođenčadi korištenjem ponderalnog indeksa.

Ponderalni indeks nije u dosadašnjim studijama promatran kao čimbenik rizika za gastrointestinalnu perforaciju.

Rezultati ovog istraživanja upućuju da između ispitivanih skupina nije bilo razlike prema ponderalnom indeksu. Hipotrofična novorođenčad iz ispitivane skupine i kontrolne skupine nisu se značajno razlikovale prema ponderalnom indeksu. Temeljem ovog istraživanja ponderalni indeks nije bio čimbenik rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije. Najvažniji uzrok gastrointestinalne perforacije u ovom istraživanju bio je nekrotizirajući enterokolitis (51,4%) koji se prema literaturi dovodi u vezu s asimetričnim rastom odnosno pothranjenošću (40). Međutim, značajno mjesto među ispitanicima, zauzima intestinalna opstrukcija (22,9%), tj. prirodene anomalije razvoja probavnog sustava koje nastaju rano tijekom trudnoće, zbog čega je rast fetusa simetričan.

Iako ispitivane skupine nisu bile različite s obzirom na ponderalni indeks, djeca s perforacijom i djeca iz kontrolne skupine značajno su se razlikovale s obzirom na porođajnu

masu. Među djecom s gastrointestinalnom perforacijom u ovom istraživanju, osim što je bio značajan udio djece vrlo niske porođajne mase utvrđen je značajan udio novorođenčadi niske porođajne mase u odnosu na gestacijsku dob (31,4%) u odnosu na kontrolnu skupinu. Omjer izgleda za nastanak perforacije tako je tri puta bio veći u skupini hipotrofične djece nego kod ostalih.

Unutarmaternični zastoje rasta (koji, prema literaturi, dovodi do hipotrofije) - rijetko je promatran kao poseban čimbenik rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije. Podatci iz literature upućuju na suprotne zaključke. Neki autori ne nalaze povezanosti između unutarmaterničnog zastoja rasta i nekrotizirajućeg enterokolitisa ili spontane intestinalne perforacije (5, 43, 53), dok drugi autori koji ispituju i kontrolnu skupinu uspoređuju na osnovi gestacijske dobi, ističu IUGR kao rizični čimbenik za nastanak najčešćeg uzroka perforacije, nekrotizirajućeg enterokolitisa (17). Istraživanja posljednjih godina nalaze povezanost između nekrotizirajućeg enterokolitisa i poremećenog protoka krvi kroz umbilikalnu arteriju ili kroz gornju mezenteričnu arteriju (40).

Ovim istraživanjem nismo utvrdili da dob i paritet majki utječu na pojavnost gastrointestinalne perforacije. Majke u obje skupine novorođenčadi pripadaju dobnoj skupini ispod 30 godina (26, 28 godina) i najčešće su prvotkinje što je dijelom u skladu s podacima u literaturi (17, 43).

U ovom istraživanju gastrointestinalna perforacija češća je među muškom djecom (54,3%) što je u skladu s istraživanjima drugih autora kod kojih se udio muške djece kreće u širokom rasponu od 59 % pa do 89% slučajeva (6, 10, 17, 35, 39, 43, 48).

Ovim istraživanjem nije utvrđena značajna razlika s obzirom na ostale promatrane perinatalne čimbenike rizika: produženo stanje prsnuća plodovih ovoja, položaj zatkom kod poroda, dovršenje poroda carskim rezom i Apgar ocjena u prvoj minuti.

Među djecom sa spontanom intestinalnom perforacijom, neki autori nalaze češće dovršenje poroda carskim rezom (u oko 60-70%) (17, 44). Trend ka produženom stanju prsnuća plodovih ovoja nalazi *Ragouilliaux i sur.*, dok drugi autori ne nalaze povezanost produženog stanja prsnuća plodovih ovoja i gastrointestinalnih perforacija (43, 17). Prema podacima iz literature kod donošene novorođenčadi i kod nedonoščadi s perforacijama bilježi se asfiksija i nizak Apgar *score* (17, 18). Međutim kod većine asfiktivne novorođenčadi koja imaju nizak Apgar *score* neće se razviti gastrointestinalna perforacija (39).

Iako EPH gestoza-preeklampsija majke pokazuje trend češćeg javljanja u skupini djece s perforacijom ukupan broj EPH gestoza-preeklampsija bio je premalen za statističku usporedbu. S obzirom na EPH gestoza-preeklampsiju majki, podaci iz literature su suprotni pa tako neke studije nalaze manji rizik za nekrotizirajući enterokolitis kod hipertenzije u trudnoći (17).

U ispitanika u ovom istraživanju najvažniji čimbenik rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije bila je anemija. Omjer izgleda za nastanak perforacije bio je 8,4 puta veći kod djece s anemijom nego u djece koja nisu imala anemiju.

Prema podacima u dostupnoj literaturi anemija nije promatrana kao poseban čimbenik rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije. Ona se sporadično povezuje s gastrointestinalnom perforacijom. *Pelizzo i sur.* opisuju intrauterinu anemiju s posljedičnim fetalnim hidropsom i znakovima mekonijskog peritonitisa uzrokovanog perforacijom distalnog ileuma (54). *Schroter i sur.* ustanovili su anemiju kod novorođenčeta s fetalnim hidropsom i perforacijom distalnog ileuma s posljedičnim mekonijskim peritonitisom (55). Najčešće se kod postavljanja dijagnoze nekrotizirajućeg enterokolitisa laboratorijski nalaze: metabolička acidoza, trombocitopenija, leukopenija ili leukocitoza, hipo ili hiperglikemija, hiponatremija, poremećaji koagulacije i povišen C-reaktivni protein (35, 39). Neki autori kod djece s perforacijom uzrokovanom nekrotizirajućim enterokolitisom, uz trombocitopeniju i povišen C-reaktivni protein, laboratorijski nalaze i anemiju (56, 57).

Opisana je i razvojna anomalija, Meckelov divertikul, kod koje posljedično mogu nastati anemija i perforacija (58).

Posljednja istraživanja potvrđuju vezu između anemije, transfuzije deplazmatiziranih eritrocita i nekrotizirajućeg enterokolitisa (37, 59). Rezultati istraživanja koja su promatrala učinak primjene eritropoetina i preparata željeza u liječenju anemije nalaze smanjenu incidenciju nekrotizirajućeg enterokolitisa (37).

Osim što je u ovom istraživanju anemija bila važan čimbenik rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije, anemija je, smatramo, bila važna i za prognozu nakon gastrointestinalne perforacije. Više od polovice ispitanika, tj. 54,5% novorođenčadi, koja su umrla nakon gastrointestinalne perforacije, imalo je anemiju prije kliničkih znakova bolesti koje su uzrokovale perforaciju.

Pretpostavlja se da anemija dovodi do poremećaja mezenterijskog protoka krvi što uzrokuje crijevnu hipoksiju i oštećenje sluznice.

Daljnje studije su potrebne da se odredi kritična vrijednost hemoglobina za nastanak gastrointestinalne perforacije. Također su potrebna daljnja istraživanja za potpunije otkrivanje uzročnog mehanizma.

Ostali čimbenici koji mogu uzrokovati hipoksijsko/ishemijske promjene u ranom novorođenačkom razdoblju (respiracijski distres sindrom, centralni venski umbilikalni kateter, sepsa, policitemija) u ovoj studiji nisu bili značajno prisutni kod djece s gastrointestinalnom perforacijom.

Opisuje se veća učestalost respiracijskog distres sindroma kod djece s bolestima crijeva koje mogu dovesti do perforacije (17). Postoje različiti podatci o učestalosti perforacije kod centralnog venskog katetera. *Singh i sur.* našli su veći rizik za razvoj NEC-a kod djece sa umbilikalnim kateterom, dok *Alexander i sur.* među njima ne nalaze povezanosti (37, 53). Sepsa se u objavljenim studijama nalazi značajno povezana s nastankom perforacije i s mortalitetom nakon perforacije (5, 7, 60). Smatra se da u patofiziološkoj osnovi perforacije kod navedenih stanja, kao i kod policitemije, stoji hipoperfuzija gastrointestinalnog sustava i posljedična hipoksijska ozljeda crijeva koja može u svom daljnjem tijeku dovesti do nekroze i perforacije (39).

Manji relativni udio nedonoščadi među ispitanicima u ovom istraživanju mogući je razlog smanjenju učestalosti navedenih čimbenika rizika.

Kod 60% ispitanika u ovom istraživanju dijagnoza gastrointestinalne perforacije je postavljena tijekom prvih 7 dana života. Prema podatcima iz literature vrijeme postavljanja dijagnoze gastrointestinalne perforacije ovisi o uzrocima. Nekrotizirajući enterokolitis s posljedičnom perforacijom javlja se u pravilu nakon uspostave enteralnog hranjenja, u drugom tjednu. Spontana intestinalna perforacija kao i razvojne anomalije prezentiraju se ranije, već u prvim danima po porodu. Literaturni podaci opisuju gastrointestinalne perforacije u prvim danima po porodu kod novorođenčadi koja su veće gestacijske dobi i veće porođajne mase (16, 44, 61).

Najčešći uzročni entitet koji je doveo do gastrointestinalne perforacije u ovom istraživanju bio je nekrotizirajući enterokolitis, kod 51,4% što je u skladu s navodima iz literature (1, 2, 3, 4, 7, 10). Vrlo su rijetka istraživanja u kojima NEC nije bio najvažniji uzrok gastrointestinalne perforacije (62)

U ovom istraživanju drugi uzročni entitet koji dovodi do gastrointestinalne perforacije po učestalosti bila je intestinalna opstrukcija, kod 22,9% novorođenčadi.

Prema literaturi drugi pretpostavljeni uzrok gastrointestinalnih perforacija prema učestalosti je spontana ili idiopatska intestinalna perforacija (2, 4, 13), rjeđe mekonijski peritonitis (3).

Gastrointestinalna opstrukcija kao uzrok perforacije češća je kod donošene novorođenčadi. S obzirom na veliki udio donošene novorođenčadi u ovom istraživanju, očekivano je visoki udio intestinalnih opstrukcija.

Spontana ili idiopatska perforacija, u ovom istraživanju, bila je prisutna tek u 3 novorođenčeta. Mali broj spontanij perforacija mogao bi se objasniti malim udjelom izrazito nezrele djece kod koje je njena pojavnost najčešća, ali i činjenicom da nedonoščad na Kliničkom odjelu za neonatologiju nije izložena ranom postnatalnom davanju indometacina i steroida koji su važni rizični čimbenici za nastanak SIP-a (20, 44, 62).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je debelo crijevo najčešće mjesto perforacije (kod 45,7% novorođenčadi). Perforacija kolona se, prema podacima iz literature, smatra rijetkim stanjem, te tako *Sakellaris i sur.* (2012. god.) nalaze perforaciju kolona kod 18,5% novorođenčadi (52, 63). Perforacija debelog crijeva je, prema objavljenim istraživanjima, češća kod djece veće porođajne mase (PM > 2500 g), koja su značajno zastupljena u ovoj studiji (65,7%).

U ovom istraživanju perforaciju tankog crijeva imalo je ukupno 37,1% novorođenčadi.

Prema literaturi, najčešće mjesto gastrointestinalne perforacije je tanko crijevo, a posebno distalni ileum (43, 45, 48).

U ispitivanoj skupini novorođenčadi nije bilo djece s želučanom perforacijom.

Prema literaturnim podacima želučana perforacija nekada je imala visoku učestalost, dok novije studije opisuju maleni udio želučanih perforacija, oko 10% (3, 10).

U ovom istraživanju u skupini ispitanika do nastanka perforacije peroralno je hranjeno 57,1% djece, u pravilu adaptiranim pripravcima.

Perforacija nakon najčešćeg uzroka gastrointestinalne perforacije - nekrotizirajućeg enterokolitisa - javlja se u pravilu nakon uspostave peroralnog hranjenja (39). Peroralno hranjenje ne smatra se uzročno povezanim sa spontanom intestinalnom perforacijom. U studiji *Ragouilliaux i sur.* enteralno hranjenje prije nastanka intestinalne perforacije započeto je u 69% djece (43).

S obzirom na to da je najčešći uzrok nastanka gastrointestinalne perforacije u ovom istraživanju bio nekrotizirajući enterokolitis, kod 51,4% novorođenčadi, očekivano je i visok udio peroralno hranjene djece prije nastanka perforacije.

Operativni zahvat učinjen je kod gotovo sve novorođenčadi u ovom istraživanju (97,1%) u prvim satima nakon postavljene dijagnoze perforacije (eksplorativna laparotomija, a kod jednog novorođenčeta torakotomija zbog perforacije jednjaka).

Eksplorativna laparotomija smatra se kirurškom metodom izbora kod novorođenčadi s intestinalnom perforacijom, posebno kada je perforacija uzrokovana nekrotizirajućim enterokolitisom. Većina drugih studija nalazi da je laparotomija s resekcijom dijela crijeva učinjena u sve ili u gotovo sve djece s gastrointestinalnom perforacijom (4, 52). Manji broj autora navodi češće primarno zbrinjavanje peritonealnom drenažom umjesto laparotomijom (6, 10). Prema literaturi još uvijek ne postoje sigurne preporuke koje bi dale prednost bilo laparotomiji ili peritonealnoj drenaži (64).

Kod 80% novorođenčadi s perforacijom u ovoj studiji, nakon resekcije dijela crijeva, učinjena je perkutana stoma. Prema literaturi preživljavanje je bolje kada se nakon resekcije crijeva formira stoma nego u slučajevima kada se nakon resekcije učini primarna anastomoza (4, 65).

Gastrointestinalna perforacija, iako možda nije najčešća indikacija za kirurški zahvat u novorođenačkoj dobi svakako je povezana s najvećim mortalitetom.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je 31,4% novorođenčadi umrlo nakon gastrointestinalne perforacije. Mortalitet zadnjih jedanaest godina gotovo je dvaput manji od mortaliteta prvih jedanaest godina promatranog razdoblja, 22% u odnosu na 41%.

Pregledom literature nalazi se raspon smrtnosti nakon GIP-a od 17 do 60% (2, 4, 6, 10). Mortalitet od 31,6% opisan je za djecu s gastrointestinalnim perforacijama u Japanu 2003. godine (3). Isti autori međutim za tridesetogodišnje razdoblje od 1974.-2003., kod 34 novorođenčeta, navode mortalitet od 50%.

Navedeno odgovara zapaženom trendu u ovoj studiji, da se mortalitet zadnjih desetljeća smanjuje. Razvoj operacijskih tehnika, anestezioloških postupaka i mjera intenzivnog liječenja vjerojatno je utjecao na smanjenje mortaliteta nakon GIP-a.

Studije koje promatraju gastrointestinalnu perforaciju samo kao posljedicu nekrotizirajućeg enterokolitisa nalaze i veći mortalitet, 63% (52). Također autori kod kojih je veći udio djece izrazito niske porođajne mase nalaze veći mortalitet, nešto preko 40% (4).

U ovom istraživanju među umrlom novorođenčadi najčešći, kod 63,6% djece, uzrok perforacije bio je nekrotizirajući enterokolitis. U svim dosadašnjim studijama najveća smrtnost nakon gastrointestinalne perforacije je povezana s nekrotizirajućim enterokolitisom (2, 10, 52).

Nakon spontane intestinalne perforacije nije umrlo niti jedno dijete, dok je u literaturi opisana smrtnost nakon SIP-a 14% (13), ali i 50% (4).

Iako je najčešće mjesto perforacije bio kolon, među umrlom novorođenčadi najviše je bilo djece s perforacijom tankog crijeva, njih 36,4%. Prema literaturnim podacima mortalitet nakon perforacije tankog crijeva je veći nego mortalitet nakon perforacije debelog crijeva (63).

Gastrointestinalna perforacija je, što je potvrđeno i ovim istraživanjem, važan uzrok mortaliteta u novorođenačkoj dobi.

Rano prepoznavanje novorođenčeta pod povećanim rizikom za nastanak gastrointestinalne perforacije kliničaru omogućava pravovremenu prevenciju kako bi se izbjegle potencijalne teške komplikacije. Mjere prevencije opisane do sada su: isključivo hranjenje majčinim mlijekom uz postepeno povećavanje količine mlijeka. Mjere prevencije čija se sigurnost još ispituje su: probiotici, enteralni aminoglikozidi, arginin i dr. Kod djece s razvojnim anomalijama važno je pravovremeno liječenje anomalije, a prije nastanka perforacije.

Rezultati ovog istraživanja upućuju da rizik za nastanak gastrointestinalne perforacije imaju skupine novorođenčadi vrlo niske porođajne mase, posebno ako je porođajna masa niska za gestacijsku dob a također i anemična novorođenčad. Utvrđeno je da fetalna uhranjenost izražena ponderalnim indeksom nije čimbenik rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovi obrade rezultata istraživanja dobiveni su ovi zaključci:

Djeca pod visokim rizikom za nastanak gastrointestinalne perforacije bila su novorođenčad s anemijom i hipotrofična novorođenčad. Ponderalni indeks koji pokazuje porođajnu masu u odnosu na porođajnu duljinu nije bio čimbenik rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije nego je hipotrofija, tj. porođajna masa manja od 10.centile prediktor nastanka GIP-a.

Čimbenici rizika: najvažniji čimbenik rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije bila je anemija (25,7%). Vjerojatnost nastanka gastrointestinalne perforacije bila je 8,4 puta veća kod djece s anemijom nego u djece koja nemaju anemiju.

Hipotrofija je također bila važan čimbenik rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije (31,4%). Vjerojatnost nastanka perforacije bila je 3 puta veća u skupini djece hipotrofične za dob nego u skupini eutrofične i hipertrofične djece.

Ponderalni indeks ne može se smatrati čimbenikom rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije.

Učestalost: gastrointestinalna perforacija dijagnosticirana je kod 35 novorođenčadi tijekom 22 godine. Na osnovi obrade rezultata istraživanja učestalost gastrointestinalnih perforacija bila je 0,34/1000 živorođene djece i 0,88/1000 djece liječene na Kliničkom odjelu za neonatologiju. Najčešći uzrok gastrointestinalne perforacije bio je nekrotizirajući enterokolitis (51,4%), a najčešće mjesto nastanka perforacije bilo je debelo crijevo (45,7%). Gastrointestinalna perforacije nastaje s većom učestalošću kod djece vrlo niske porođajna mase, manje od 1500 g (22,9%).

Mortalitet: mortalitet nakon gastrointestinalne perforacije iznosio je 31,4%.

Najčešći uzročni entitet koji je dovodio do gastrointestinalne perforacije među umrlom novorođenčadi bio je nekrotizirajući enterokolitis (63,6%), a najčešće mjesto perforacije među umrlom djecom bilo je tanko crijevo (36,4%).

7. SAŽETAK

Ovo je istraživanje provedeno da se utvrdi povezanost ponderalnog indeksa i ostalih čimbenika rizika i gastrointestinalnih perforacija kod novorođenčadi. Istraživanjem su također određeni učestalost i mortalitet nakon gastrointestinalne perforacije.

Primijenjena je epidemiološka metoda usporedbe ispitanika s gastrointestinalnom perforacijom i kontrolne skupine. Izračunavana je statistička značajnost i vjerojatnost odnosa između tih dviju skupina.

U razdoblju između 1990.-2011. godine u Kliničkoj bolnici Split, Kliničkom odjelu za neonatologiju opisano je 35 gastrointestinalnih perforacija u novorođenčadi. U tom razdoblju ukupna učestalost gastrointestinalnih perforacija bila je 0,88 na 1000 novorođenčadi primljene na Klinički odjel za neonatologiju i 0,34 na 1000 živorođene djece. Najčešći uzrok gastrointestinalne perforacije bio je nekrotizirajući enterokolitis (51,4%), a najčešće mjesto nastanka perforacije bilo je debelo crijevo (45,7%).

Ponderalni indeks ne može se smatrati čimbenikom rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije.

Češće su oboljevala djeca vrlo niske porođajne mase. Utvrđeno je da su anemija i hipotrofija, odnosno porođajna masa ispod 10. centile za dob značajni čimbenici rizika za nastanak gastrointestinalne perforacije.

Ukupni mortalitet je bio 31,4%. Među umrlom novorođenčadi najčešći uzročni entitet bio je nekrotizirajući enterokolitis (63,6%), a najčešće mjesto perforacije tanko crijevo (36,4%).

Kod gotovo sve novorođenčadi je odmah po postavljenoj dijagnozi gastrointestinalne perforacije učinjen operativni zahvat - laparotomija.

Istaknuta je važnost ranog prepoznavanja djece pod povećanim rizikom za nastanak gastrointestinalne perforacije zbog pravovremenog poduzimanja mjera prevencije.

8. SUMMARY

PONDERAL INDEX AND OTHER RISK FACTORS FOR NEONATAL GASTROINTESTINAL PERFORATION

Purpose of this study was to examine relative importance of ponderal index and other risk factors that contribute to the appearance of gastrointestinal perforations. This study also determined the incidence of neonatal gastrointestinal perforation and mortality after gastrointestinal perforations.

Matching case control method was implemented as epidemiologic method, risk factors associated with gastrointestinal perforation were analysed and odds ratio with 95% confidence intervals were calculated.

Data were obtained from University hospital Split, Neonatal intensive care unit of Clinical department of neonatology from 1990. till 2011. A total of 35 gastrointestinal perforation were diagnosed in newborns. Incidence of gastrointestinal perforations was 0,88/1000 admissions to Department and 0,34/1000 live births. The predominant cause of perforation was necrotizing enterocolitis (51,4%). The site most commonly perforated in our series was the large bowel (45,7%).

We did not find significant associations between ponderal index and gastrointestinal perforation.

Gastrointestinal perforations occurred more frequently in very low birth weight infants. The most significant risk factors for gastrointestinal perforations were anemia and hypotrophy meaning birth weight less than 10. percentile for gestational age.

The overall mortality rate was 31,4%. Most of those expired were of perforated NEC (63,6%), and most common site among those who expired was small bowel (36,4%).

When diagnosed gastrointestinal perforations were treated surgically at once, almost all newborns underwent laparotomy.

Early recognition all infants at high risk for gastrointestinal perforation is essential in reducing morbidity and mortality because of early introducing of preventive measures.

9. LITERATURA

1. Tan CE, Kiely EM, Agrawal M, Breerton RJ, Spitz L. Neonatal gastrointestinal perforation. *J Pediatr Surg.* 1989;24(9):888-92.
2. Farrugia MK, Morgan AS, McHugh K, Kiely EM. Neonatal gastrointestinal perforation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(1):F75.
3. Asabe K, Oka Y, Kai H, Shirakusa T. Neonatal gastrointestinal perforation. *Turk J Pediatr.* 2009;51(3):264-70.
4. Calisti A, Perrelli L, Nanni L, Vallasciani S, D'Urzo C, Molle P et al.. Surgical approach to neonatal intestinal perforation. An analysis on 85 cases (1991-2001). *Minerva Pediatr.* 2004;56(3):335-9.
5. Gagliardi L, Bellu R, Cardilli V, De Curtis M and the Network Neonatale Lombardo. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: Incidence and non-nutritional risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:206-9.
6. Blakely ML, Lally KP, McDonald S, Brown RL, Barnhart DC, Ricketts RR et al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation. *Ann Surg.* 2005;241:984-94.
7. Kitagawa H, Wakisaka M, Furuta S, Kawase H, Nagae H. Bowel perforation in the newborn baby. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 2007;108(6):333-8.
8. Messina M, Molinaro F, Ferrara F, Messina G, Di Maggio. Idiopathic spontaneous intestinal perforation: A distinct pathological entity in the preterm infant. *Minerva Pediatr.* 2009;61(4):355-60.
9. Kuremu RT, Hadley GP, Wiersma R. Gastro-intestinal tract perforation in neonates. *East Afr Med J.* 2003;80(9):452-5.
10. Khan TR, Rawat JD, Ahmed I, Rashid KA, Maletha M, Wakhlu A et al. Neonatal pneumoperitoneum: A critical appraisal of its causes and subsequent management from developing country. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(12):1093-7.
11. Steves M, Ricketts RR. Pneumoperitoneum in the newborn infant. *Am Surg.* 1987;53(4):226-30.
12. Hsiao PH, Chou YH, Tsou Yau KI, Chang MH. Gastrointestinal perforation in infants: Cases unrelated to necrotizing enterocolitis. *Zhonghua Min Guo Xiao ER Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1993;34(6):429-35.

13. Grosfeld JL, Molinar F, Chaet M, Engum SA, West KW, Rescorla FJ et al. Gastrointestinal perforation and peritonitis in infants and children: experience with 179 cases over ten years. *Surgery*. 1996;120(4):650-5.
14. Deitch EA. Role of bacterial translocation in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatrica*. 1994;396 Suppl: 33-6.
15. MacKendrick W, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: New thoughts about pathogenesis and potential treatments. *Pediatr Clin North Am*. 1993;40(5):1047-59.
16. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK; Canadian neonatal network. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;129(2):e298-304.
17. Luig M, Lui K, NSW and ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis-Part II: Risk and susceptibility of premature infants during the surfactant era: A regional study. *J Pediatr Chil Health*. 2005;41(4):174-9.
18. Neu J, Walker W.A. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-64.
19. Raboei EH. Necrotizing enterocolitis in full-term neonates. Is it aganglionosis? *Eur J Pediatr Surg*. 2009;19(2):101-4.
20. Gordon PV. Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant. *Pediatr Res*. 2009;65(2):138-44.
21. Anatol TI, Vicov NS. Gastrointestinal perforation caused by obstruction in Trinidadian neonates. *Int Surg*. 2009;94(2):111-4.
22. Zahraa J, Abu-Ekteish F, Al Bassam AR, Nosir AA. Perforated Meckel's diverticulum in neonate mimicking necrotizing enterocolitis. *Pediatr Emerg Care*. 2003;19(6):418-9.
23. Stephens D, Arensman R, Pillai S, Alagiozian-Angelova V. Congenital absence of intestinal smooth muscle: A case report and review of the literature. *J Pediatr Surg*. 2009;44(11):2211-5.
24. Sadler TW. *Langmanova medicinska embriologija*. 7th ed. Zagreb: Školska knjiga; 1996.
25. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1994.
26. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol*. 2008;32(2):70-82.
27. O'Rahilly R, Muller F. Prenatal ages and stages-measures and errors. *Teratology*. 2000;61(5):382-4.

28. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
29. Joseph KS, Liu S, Rouleau J, Lisonkova S, Hutcheon JA, Sauve R et al. Influence of definition based versus pragmatic birth registration on international comparisons of prenatal and infant mortality: population based retrospective study. *BMJ*. 2012;344:e746.
30. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Perinatal care at the threshold of viability. *Pediatrics*. 1995;96(5Pt1):974-6.
31. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short- term and long- term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(3):222-5.
32. Landmann E, Reiss I, Misselwitz B, Gortner L. Ponderal indeks for discrimination between symmetric and asymmetric growth restriction: percentiles for neonates from 30 weeks to 43 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19(3):157-60.
33. Roje D, Banović I, Tadin I, Vučinović M, Čapkun V, Barišić A et al. Gestational age- the most important factor of neonatal ponderal index. *Yonsei Med J*. 2004;45(2):273-80.
34. Cheung YB, Yip PS, Karlberg JP. Size at birth and neonatal and postneonatal mortality. *Acta Paediatr*. 2002;91(4):447-52.
35. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: An update. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16(3):145-50.
36. Young CM, Kingma SD, Neu J. Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. *J Pediatr*. 2011;158(2 Suppl):e25-8.
37. Singh R, Shah BL, Frantz ID. Necrotizing enterocolitis and the role of anemia of prematurity. *Semin Perinatol*. 2012;36:277-82.
38. Henry MC, Moss RL. Current issues in the management of the necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2004;28:221-33.
39. Thompson AM, Bizzaro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns. Pathogenesis, prevention and management. *Drugs*. 2008;68(9):1227-38.
40. Morgan JA, Young L, McGuire W. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(3):183-9.

41. Henry MC, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2008; 17(2):98-109.
42. Afrazi A, Sodhi CP, Richardson W, Neal M, Good M, Siggers R et al. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond. *Pediatr Res.* 2011;69:183-8.
43. Ragouilliaux CJ, Keeney SE, Hawkins HK, Rowen JL. Maternal factors in extremely low birth weight infants who develop spontaneous intestinal perforation. *Pediatrics.* 2007;120(6):e1458-64.
44. Attridge JT, Clark R, Walker MW, Gordon PV. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (2) two populations of patients with perforations. *J Perinatol.* 2006;26:185-8.
45. Das PC, Rai R, Lobo GJ. Jejunal atresia associated with idiopathic ileal perforation. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2008;13(2):88-9.
46. Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg.* 2012;47(4):772-81.
47. Paradiso VF, Briganti V, Oriolo L, Coletta R, Calisti A. Meconium obstruction in absence of cystic fibrosis in low birth weight infants: an emerging challenge from increasing survival. *Ital J Pediatr.* 2011;37:55.
48. Zhang Y, Ortega G, Camp M, Osen H, Chang DC, Abdullah F. Necrotizing enterocolitis requiring surgery: Outcomes by intestinal localisation of disease in 4371 infants. *J Pediatr Surg.* 2011;46:1475-81.
49. Odak Z, Roje D, Mašković I, Barač M, Meštrović Z, Vulić M. Prijemni porođaji u Splitskom rodilištu. *Gynaecol Perinatol.* 2012;21(1):100.
50. Roje D, Tadin I, Marušić J, Vulić M, Aračić N, Vučinović M et al. Porodne težine i duljine novorođenčadi u Splitu. Opravdanost razvijanja vlastitih referentnih vrijednosti za ocjenjivanje fetalnog rasta. *Gynaecol Perinatol.* 2005;14(2):69-74.
51. Robertson. *Textbook of neonatology.* 4th ed. Livingstone: Elsevier Churchill; 2005.
52. Sakellaris G, Partalis N, Dede O, Alegakis A, Seremeti C, Korakaki E et al. Gastrointestinal perforations in neonatal period. *Pediatr Emer Care.* 2012;28:886-8.
53. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care units and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2011;159:392-7.

54. Pelizzo G, Codrich D, Zennaro F, Dell'oste C, Maso G, D'Ottavio G et al. Prenatal detection of the cystic form of meconium peritonitis: No issues for delayed postnatal surgery. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(9):1061-5.
55. Schroter B, Chaoui R, Meisel H, Bollmann R. Maternal hepatitis B infection as the cause of nonimmunologic hydrops fetalis. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1999;203(1):36-8.
56. Girisch M, Ries M, Zenker M, Carbon R, Rauch R, Hofbeck M. Intestinal perforations in premature infant caused by *Bacillus cereus*. *Infection.* 2003;31(3):192-3.
57. Wu CH, Tsao PN, Chou HC, Tang JR, Chan WK, Tsou KI. Necrotizing enterocolitis complicated with perforation in extremely low birth weight premature infants. *Acta Pediatr Taiwan.* 2002;43(3):127-32.
58. Firor HV. The many faces of Meckel's diverticulum. *South Med J* 1980;73(11):1507-11.
59. Sallmon H, Sola-Visner M. Clinical and research issues in neonatal anemia and thrombocytopenia. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24:16-22.
60. Bell MJ. Perforation of the gastrointestinal tract and peritonitis in the neonate. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;160:20-6.
61. Gonzalez-Rivera R, Culverhouse RC, Hamvas A, Tarr PI, Warner BB. The age of necrotizing enterocolitis onset: An application of Sartwell's incubation period model. *J Perinatol.* 2011;31(8):519-23.
62. Kawase Y, Ishii T, Arai H, Uga N. Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2006;48:599-603.
63. Komuro H, Urita Y, Hori T, Hirai M, Kudou S, Gotoh C et al. Perforation of the colon in neonates. *J Pediatr Surg.* 2005;40:1916-9.
64. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. 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;15(6):CD006182.
65. Ghrilaharey RK, Budhwani KS, Shrivastava DK. Exploratory laparotomy for acute intestinal conditions in children. A review of 10 years of experience with 334 cases. *Afr J Paediatr Surg.* 2011;8:62-9.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1969. u Splitu. Osnovno i srednje obrazovanje sam završila u Splitu. 1988. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Diplomirala sam 1994. godine. Nakon dvogodišnjeg pripravničkog staža položila sam državni ispit 1997. godine. Nakon položenog državnog ispita, do 2004 godine, radila sam u Ustanovama za hitnu medicinsku pomoć Hvar i Split.

Poslijediplomski znanstveni doktorski studij Temeljne i kliničke medicinske znanosti, smjer Klinička medicina pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu upisala sam 2002. godine. Specijalizaciju iz pedijatrije započela sam 2004. godine u Kliničkom bolničkom centru Split i Kliničkom bolničkom centru Zagreb za potrebe Odjela za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porođaje, Kliničkog bolničkog centra Split. Poslijediplomski studij iz Kliničke pedijatrije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu završila sam 2006. godine. Specijalistički ispit iz pedijatrije položila sam 2008. godine. Od tada radim u Kliničkom bolničkom centru Split kao specijalist pedijatar Odjela za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porođaje.

Sudjelovala sam na više poslijediplomskih tečajeva trajnog usavršavanja liječnika iz područja pedijatrije i neonatologije, kao aktivni sudionik i kao predavač.

Asistent sam na Katedri za ginekologiju i porodništvo za znanstveno područje Biomedicina i zdravstvo, znanstveno polje Kliničke medicinske znanosti, grana Pedijatrija, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

