



Diagnosis dan Tatalaksana Enterokolitis Nekrotikans

Muhammad Luthfi Taufik,¹ Desriani Lestari²

¹RS Universitas Tanjungpura, ²SMF Ilmu Kesehatan Anak RS Universitas Tanjungpura, Pontianak, Indonesia

ABSTRAK

Enterokolitis nekrotikans (EKN) ialah peradangan berat saluran pencernaan yang terjadi pada 5-7% neonatus prematur. EKN merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di NICU. Patofisiologi multifaktorial dan belum sepenuhnya diketahui. Deteksi dini sulit karena manifestasi klinis sulit dibedakan dan masih tergantung pada radiologi abdomen yang kurang sensitif. Patofisiologi dan pendekatan diagnosis menjadi topik penelitian prioritas di bidang neonatologi saat ini. Strategi pencegahan dan tatalaksana komprehensif diharapkan dapat ditemukan agar memperbaiki luaran penyakit.

Kata kunci: Enterokolitis nekrotikans, neonatus prematur

ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a serious inflammatory disease of intestine which affects 5-7% preterm neonates. NEC is the leading cause of morbidity and mortality in NICU despite rapid advance in preterm neonatal care. Pathophysiology of NEC is multifactorial and not fully understood. Early detection is challenging because of indistinguishable clinical manifestation and still relies on less sensitive abdominal radiography. Nowadays, pathophysiology and diagnostic approach are priority topics for research in neonatology. Comprehensive prevention and treatment strategies expectedly can improve outcome of disease. **Muhammad Luthfi Taufik, Desriani Lestari. Diagnosis and Management of Necrotizing Enterocolitis**

Keywords: Necrotizing enterocolitis, preterm neonate

PENDAHULUAN

Enterokolitis Nekrotikans (EKN) adalah penyakit peradangan berat saluran pencernaan neonatus ditandai dengan kerusakan usus yang bervariasi, dari kerusakan epitel hingga lapisan transmural usus dan perforasi.¹ EKN berkaitan erat dengan prematuritas terutama pada bayi berat lahir sangat rendah (BBLSR), yaitu bayi dengan berat lahir <1.500 gram, dan bayi berat lahir amat sangat rendah (BBLASR), yaitu bayi dengan berat lahir <1.000 gram. EKN terjadi pada 5-7% neonatus prematur dan pada 7-10% neonatus prematur dengan berat lahir <1.500 gram.^{2,3} EKN makin sering dijumpai karena kemajuan pesat di bidang perawatan neonatus prematur pada beberapa dekade terakhir, sehingga banyak bayi BBLSR dan BBLASR dapat bertahan hidup.⁴ EKN menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas neonatus prematur di NICU. Tingkat kematian EKN makin tinggi pada bayi yang lebih kecil; mortalitas pada BBLSR ialah 10-30% dan meningkat hingga 30-50% pada BBLASR.² Kematian bahkan lebih tinggi hingga 50% pada kasus pembedahan.³

EKN juga memerlukan biaya perawatan yang besar dan komplikasi jangka panjang serius seperti striktur saluran cerna, gagal usus, gagal tumbuh, dan keterlambatan *neurodevelopmental*.⁵

Sangat sedikit kemajuan terkait diagnosis, pencegahan, dan tatalaksana EKN.⁶⁻⁷ Sejak tahun 1960, morbiditas dan mortalitas terkait EKN tidak berubah meskipun terjadi kemajuan di bidang perawatan neonatus. Penyebab utamanya ialah mispersepsi studi sebelumnya yang menganggap EKN merupakan tipe penyakit nekrosis usus tunggal.^{7,8} EKN ternyata memiliki sub tipe penyakit dengan faktor pencetus dan jalur patofisiologi tersendiri walaupun dengan manifestasi klinis hampir sama.^{7,8} Penyebab lain ialah kesulitan menegakkan diagnosis pasti dan sering mengandalkan kriteria klinis dan radiologis yang dapat mengakibatkan *under/overdiagnosis*,^{3,7} sehingga simpulan studi dapat kurang reliabel.

PATOFISIOLOGI

Patofisiologi EKN bersifat multifaktorial dan belum sepenuhnya dimengerti. Berikut beberapa hipotesis yang telah diketahui.

Imaturitas Pencernaan

Observasi epidemiologi menunjukkan bahwa imaturitas saluran cerna pada neonatus prematur menjadi predisposisi EKN yang penting.³ Imaturitas saluran cerna meliputi imaturitas motilitas, digesti, absorpsi, sistem imun, fungsi barrier, dan sirkulasi yang meningkatkan risiko cedera saluran cerna.³ Contohnya, pada neonatus prematur sekresi asam lambung lebih sedikit dan dapat meningkatkan risiko EKN terkait penurunan fungsi pertahanan terhadap mikroba.⁹

Salah satu mekanisme terpenting terjadinya EKN ialah imaturitas sistem imun bawaan yang berespons berlebihan terhadap stimulus mikroba. *Toll-like receptor 4* (TLR4) di epitel usus berperan penting dalam mengenali makromolekul pathogen, misalnya lipopolisakarida (LPS) dan faktor

Alamat Korespondensi email: mluthfitaufik@gmail.com



regulasi penting dalam transkripsi *nuclear factor kappa-B* (NFkB).¹⁰ Jika saluran cerna dikolonisasi oleh flora patogen, TLR4 akan memulai aktivasi imun bawaan untuk membunuh bakteri melalui apoptosis.¹⁰ Proses ini terjadi berlebihan pada neonatus prematur mengakibatkan peningkatan cedera mukosa dan menghambat perbaikan mukosa.¹⁰

Selain TLR4, epitel saluran cerna juga mengekspresikan *human leukocyte antigen 1* (HLA1) dan HLA-DR yang memperkuat respons inflamasi lokal dengan berperan sebagai *antigen presenting cell*. Sel epitel neonatus juga memproduksi sitokin lebih banyak seperti IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α dan *Platelet Activating Factor* (PAF) mengakibatkan aktivasi dan migrasi neutrofil dan makrofag yang memperberat proses inflamasi.⁹ Akibatnya, terjadi kegagalan barier usus, nekrosis usus, translokasi bakteri, sepsis, dan perforasi.³

Eksresi TLR4 pada neonatus prematur secara bertahap meningkat seiring pertambahan usia hingga kemudian menurun saat usia aterm ketika sistem imun adaptif telah matang.¹⁰ Jumlah dan ekspresi TLR4 juga diaktifkan oleh kolonisasi bakteri patogen. Ini berkorelasi dengan *onset* EKN, yang umumnya mendekati usia kronologis aterm. Bayi dengan usia kehamilan lebih muda cenderung memiliki *onset* lebih lambat daripada bayi dengan usia kehamilan lebih tua.¹⁰

Terdapat beberapa mekanisme umpan balik untuk mengurangi aktivasi TLR4, salah satunya *Heatshock protein 70* (Hsp70), yaitu keluarga protein intraseluler. Hsp70 berperan menghambat sinyal TLR4.¹ Pada model mencit, *celastrol* memiliki efek meningkatkan regulasi Hsp70 yang dapat menurunkan apoptosis enterosit dan mengurangi keparahan EKN.¹ TLR4 juga dapat dihambat oleh faktor ekstraseluler, seperti EGF, PPAR γ , INF γ ; modulasi mediator tersebut dapat berpotensi sebagai terapi EKN.¹

Nitrat oksida (NO) juga merupakan mediator kunci dalam patofisiologi EKN; ketika terjadi cedera epitel, lamina propria yang terpajan mencetuskan produksi sitokin dan NO.⁴ Produksi NO yang berlebihan menyebabkan munculnya oksidan intermediet yang poten misalnya peroksinitrit.⁴ Ini mengakibatkan peningkatan apoptosis enterosit dan gangguan proliferasi dan perbaikan enterosit.⁴

Peran hipoksia-iskemia yang awalnya dianggap paling krusial, justru saat ini bukan yang utama dalam mencetuskan EKN. Hipoksia-iskemia berperan memodulasi keseimbangan tonus mikrovaskular dan produksi regulator vaskular, seperti endotelin dan NO.³ Gangguan mikrovaskular memperberat kaskade kerusakan akibat inflamasi pada EKN.³

Pada EKN terjadi penurunan fungsi sel punca enterosit mengakibatkan gangguan proses regenerasi sel usus.¹¹ Penelitian dengan model mencit menunjukkan prospek menjanjikan terapi sel punca.¹¹ Injeksi sel punca cairan amnion meningkatkan autoregenerasi epitel usus.¹⁰

Disbiosis Mikroba Usus

Berbagai studi tidak dapat mengidentifikasi mikroba etiologi determinan EKN, namun menunjukkan adanya gangguan keseimbangan flora usus pada pasien atau disbiosis.¹²⁻¹⁴ Kondisi yang mencetuskan disbiosis, yakni penggunaan antibiotik, penggunaan antasid, pemberian susu formula, penghentian diet enteral dan nutrisi parenteral total.² Meta-analisis menunjukkan adanya pengurangan mikroba komensal usus *Firmicutes* dan *Bacteroides* dan keberagaman bakteri usus, sehingga memungkinkan pertumbuhan berlebihan bakteri patogen *Proteobacteria*.¹² *Proteobacteria* meliputi

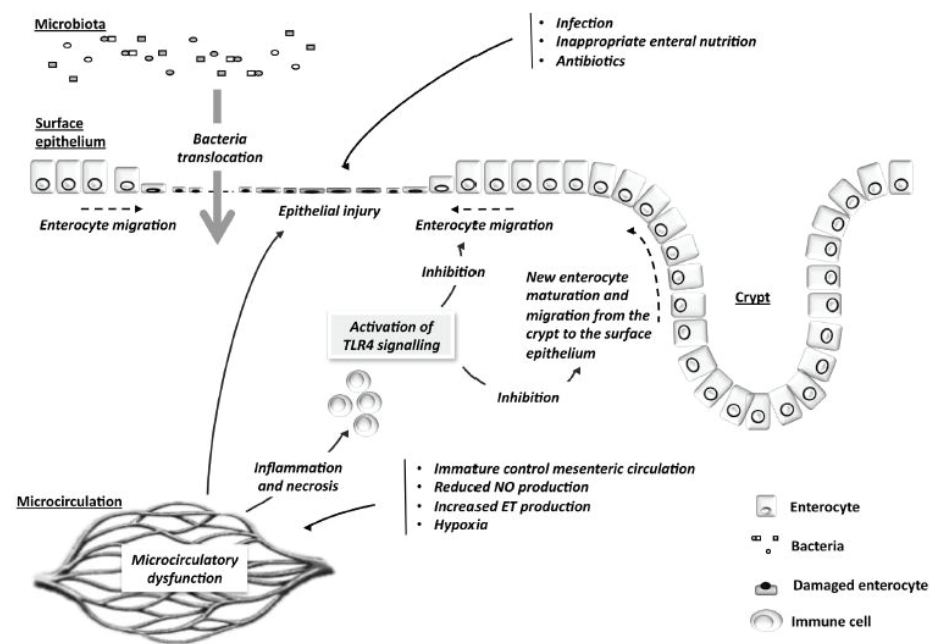
beberapa patogen gram negatif dengan kadar LPS tinggi.² Kolonisasi *Proteobacteria* khususnya bakteri anaerob terjadi beberapa hari postpartum, sejalan dengan *onset* EKN pada minggu ke-2 post partum.² Respons inflamasi imatur dan disbiosis mikrobiota usus merupakan dua faktor penting yang menjadi dasar patofisiologi EKN.²

FAKTOR RISIKO

Faktor risiko konsisten pada EKN ialah pemberian susu formula, disbiosis pencernaan, berat badan lahir rendah (BBLR), dan prematuritas.¹⁵ BBLR dan prematuritas adalah faktor risiko paling umum dilaporkan pada EKN, makin kecil berat lahir dan usia kehamilan, makin besar risiko EKN.¹⁵ Anemia dan transfusi darah multipel merupakan faktor risiko yang baru dijumpai. EKN terkait transfusi biasanya terjadi <48 jam post transfusi dan 38% di antaranya memerlukan pembedahan.¹⁵ Penelitian lebih lanjut diperlukan dalam menentukan hubungan EKN, transfusi multiple, dan anemia. Faktor risiko lain yang belum konsisten berhubungan dengan EKN meliputi faktor risiko maternal, intrapartum, dan postpartum.¹⁵

DIAGNOSIS

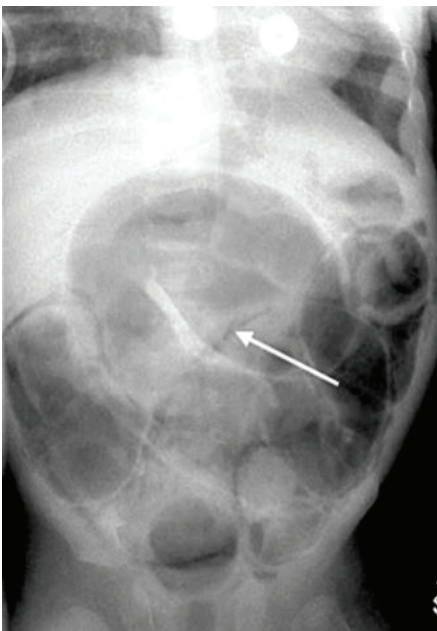
Manifestasi klinis EKN sulit dibedakan dengan banyak kondisi klinis lainnya. Neonatus dengan usia kehamilan <32 minggu biasanya menunjukkan gejala non-spesifik



Skema. Patofisiologi EKN⁴



seperti instabilitas suhu (7-20%), apnea dan bradikardia (32-60%), hipotensi (20-80%), peningkatan residu gaster (50-90%), emesis (30-40%), kemerahan, nyeri tekan dan distensi abdomen (10-70%), bising usus hilang (20-40%), massa kuadran kanan bawah (1-2,7%), dan BAB darah (14-40%).⁹ Presentasi klinis pada stadium awal dapat tidak mencolok namun dapat berkembang pesat pada kasus fulminan. Walaupun tidak spesifik, pemeriksaan laboratorium abnormal yang sering dijumpai pada EKN, yaitu trombositopenia, neutropenia, peningkatan *C-reactive protein*, asidosis metabolik, abnormalitas elektrolit, dan koagulopati.⁹

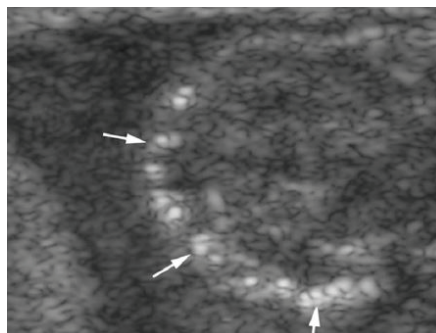


Gambar 1. Gambaran radiologi pneumatosis¹⁶

Radiologi abdomen serial dianggap standar emas diagnosis dan evaluasi EKN. Temuan pneumatosis intestinal atau udara vena porta menegaskan diagnosis EKN selain visualisasi saat laparotomi.¹⁶ Pneumatosis intestinal, yaitu udara di lapisan submukosa usus hasil metabolisme bakteri anaerob, merupakan temuan patognomonik EKN (**Gambar 1**).¹⁶ Walaupun mudah dan murah, radiologi abdomen memiliki kelemahan yakni variabilitas interpretasi dan kurang sensitif mendeteksi pneumoperitoneum dan pneumatosis intestinal.¹⁷ Hanya 50-75% kasus yang dapat didiagnosis melalui radiologi abdomen.¹⁷ Pneumoperitoneum merupakan indikasi tindakan pembedahan. Namun, pada 40-50% EKN yang memerlukan pembedahan tidak ditemukan pneumoperitoneum.¹⁶

Pneumoperitoneum juga tidak spesifik karena dapat ditemukan pada kondisi lainnya.¹⁶

USG abdomen dapat digunakan sebagai modalitas pemeriksaan penunjang tambahan pada EKN.¹⁷ USG ideal digunakan untuk pemantauan serial karena portabel dan tidak ada paparan radiasi. Neonatus prematur merupakan subjek ideal untuk USG karena dinding abdomen yang tipis. Sebagian besar usus juga terisi cairan dan mudah divisualisasikan. USG abdomen dapat menilai gambaran statis seperti bentuk, ukuran, ketebalan dinding, derajat dilatasi, udara vena porta, pneumatosis, dan akumulasi cairan bebas intra-abdomen dengan lebih baik.¹⁷ Pencitraan dinamis seperti peristaltik dan perfusi usus yang tidak dimiliki oleh radiologi abdomen, dapat dinilai dengan USG.¹⁷ Namun, USG belum rutin diterapkan dalam diagnosis EKN karena memerlukan operator yang terampil untuk hasil yang akurat.¹⁷



Gambar 2. Gambaran USG penumatisis¹⁷

Bell, *et al*, pertama kali mempublikasikan stadium klinis EKN pada tahun 1978. Bell membagi menjadi tiga stadia klinis berdasarkan gambaran klinis dan radiologi, yakni stadium I (suspek), stadium II (definitif), dan stadium III (lanjutan). Klasifikasi Bell kemudian dimodifikasi dengan menambah kriteria laboratorium seperti neutropenia, trombositopenia, faktor koagulasi, dan asidosis metabolik.⁹ Modifikasi Bell memiliki kelemahan yakni EKN dapat muncul tanpa bukti radiologis dan kurang spesifik ataupun reliabel untuk menilai perkembangan stadium klinis penyakit.⁹ Oleh karena itu, perlu dirumuskan kriteria diagnostik yang lebih jelas, seragam, dan konsisten. Penggunaan pemeriksaan penunjang lain dan pengembangan *biomarker* yang sensitif perlu dilakukan. Misalnya, pemeriksaan USG abdomen untuk diagnosis EKN sebaiknya

rutin. *Biomarker* yang telah dipelajari ialah *calprotectin* feses (*marker* inflamasi usus) dan *intestinal fatty acid binding protein* (*marker* cedera mukosa).⁶

DIAGNOSIS BANDING

Kondisi klinis berikut memiliki manifestasi klinis mirip EKN, tetapi memiliki patofisiologi, strategi pencegahan, dan tatalaksana yang berbeda.

Spontaneous Intestinal Perforation (SIP)

SIP pertama kali dilaporkan sebagai penyakit yang berbeda dari EKN pada awal tahun 1990-an. SIP memiliki *onset* lebih awal daripada EKN, terjadi dalam beberapa hari pertama kehidupan neonatus prematur.⁴ SIP dianggap berkorelasi dengan pemberian kombinasi steroid dan indometasin.⁴ Secara histologis, SIP ditandai dengan penipisan muskularis propria intestinal dan perforasi usus terisolasi tanpa disertai peradangan atau nekrosis di sekitar perforasi. Biasanya SIP dan EKN sulit dibedakan tanpa laparotomi.⁴

Sepsis

Neonatus dengan sepsis berat memiliki gambaran klinis mirip EKN stadium I dan II. Gejala dan tanda dapat serupa, misalnya muntah, distensi abdomen, bising usus menghilang. Diagnosis dapat dibedakan dari EKN melalui pemeriksaan radiologi abdomen.⁴

Enterokolitis Viral

Enterokolitis viral dapat terjadi pada usia berapapun dan biasanya muncul dalam kelompok. Penyakit ini diawali dengan limfositosis, di mana jarang terjadi pada EKN.⁴

Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)

FPIES adalah sindrom hipersensitivitas terhadap antigen protein yang tidak diperantarai IgE. Penyakit ini umumnya terjadi pada neonatus aterm karena imun neonatus prematur tidak adekuat mencetuskan respons alergi.¹⁸ FPIES secara khas terjadi dalam satu bulan pertama setelah pajanan awal terhadap antigen pencetus. FPIES memiliki gejala muntah, diare berdarah, distensi abdomen, atau letargi. FPIES umumnya terjadi pada bayi dengan diet susu formula atau pada bayi menyusui dengan ibu terpapar antigen protein.¹⁸ Penanganan FPIES cukup dengan menghindari pajanan dan tatalaksana suportif.¹⁸



Iskemia Usus Pada Penyakit Jantung Bawaan

Iskemia usus terkait PJB berbeda dengan EKN klasik. Populasi neonatus dengan PJB memiliki risiko 10-100 kali mengalami kondisi mirip EKN dibandingkan dengan populasi neonatus aterm dan prematur secara keseluruhan.⁸ Sindrom jantung kiri hipoplastik, trunkus arteriosus, *aortopulmonary window* ialah PJB yang berhubungan erat dengan iskemia usus.⁸ PJB tersebut memiliki *pulse pressure* yang lebar dan tekanan diastolik rendah mengakibatkan aliran diastolik retrograd pada aorta desenden dan penurunan aliran darah mesenterika.⁸

Kelainan Bawaan Saluran Cerna Lainnya

Pasien Morbus Hirschprung dapat mengalami enterokolitis mirip EKN klasik. Temuan klinis dapat berupa muntah, perdarahan rektal, diare, dan distensi abdomen.⁴ Obstruksi usus akibat volvulus, intususepsi, dan mekonium ileus akibat fibrosis kistik juga dapat menunjukkan gejala dan tanda mirip EKN.⁹

TATALAKSANA

Tatalaksana EKN tidak banyak berubah dalam tiga dekade terakhir. Secara umum, untuk stadium Bell I (suspek), cukup tatalaksana konservatif. Untuk stadium Bell II (konfirmasi) dan Bell III (lanjutan), dilakukan tatalaksana konservatif dahulu. Apabila neonatus mengalami perforasi usus atau gagal respons tatalaksana konservatif, dilakukan pembedahan.² Kecurigaan terhadap EKN harus tetap tinggi pada populasi berisiko karena deteksi dan tatalaksana dini dapat memperbaiki luaran penyakit.⁹

Tatalaksana Konservatif

Prinsip tatalaksana konservatif baik pada kasus suspek dan konfirmatif, yakni:⁹

- Pasien dengan gejala dan tanda EKN harus dipantau ketat di NICU.
- Pasien EKN harus dipuaskan (*nil per os*). Nutrisi enteral sebaiknya segera dimulai kembali saat klinis membaik
- Pemasangan OGT untuk dekompresi usus dan monitor aspirat lambung.
- Nutrisi Parenteral Total untuk memenuhi kalori selama puasa.
- Pemeriksaan radiologi abdomen dengan posisi *supine* atau lateral dekubitus secara serial.
- Penggunaan antibiotik dengan spektrum gram negatif dan bakteri anaerob dengan durasi 7-14 hari tergantung klinis pasien. Antifungi dapat dipertimbangkan

pada pasien yang tidak respons atau mengalami perforasi. Hasil kultur darah dan drainase peritoneum mempertajam pilihan antibiotik.

- Pemeriksaan laboratorium rutin dan koreksi terhadap anemia, ketidakseimbangan elektrolit, dan koagulopati.
- Keseimbangan cairan dengan target diuresis 1-3 mL/kgBB/hari.
- Konsultasi segera ke bagian bedah anak untuk semua kasus suspek atau konfirmatif EKN.
- Tatalaksana resusitasi pada ketidakstabilan status hemodinamik dan respirasi.

Perbaikan klinis pasien EKN ditandai dengan stabilitas tanda vital (kejadian apnea dan bradikardia berkurang), pemeriksaan fisik abdomen membaik, dan perbaikan secara labotarium dan radiologi.

Tatalaksana Pembedahan

Sebanyak 30% kasus EKN akan memberat dan menjadi kasus bedah.

Indikasi pembedahan ialah pneumoperitoneum, massa abdomen dengan obstruksi persisten, dan gagal respons terhadap terapi konservatif yang optimal.¹⁹ Pengenalan dan intervensi bedah segera dapat meningkatkan luaran. Jika pneumoperiteum dikonfirmasi, terdapat dua pilihan yakni pemasangan drainase peritoneum atau laparatomi.¹⁹ Pemasangan drainase peritoneum merupakan tindakan

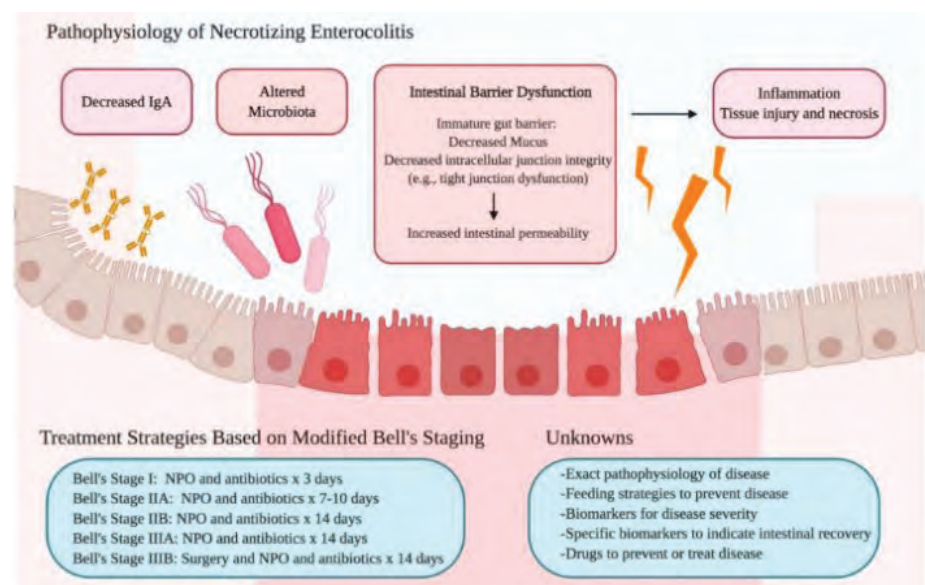
penyelamatan pada neonatus dengan berat lahir <1.000 gram dan pasien yang sangat tidak stabil.¹⁹

Terdapat beberapa prosedur saat laparatomi tergantung kondisi neonatus dan luas usus yang terkena (fokal, multifokal, total).¹⁹ Reseksi dan anastomosis primer merupakan pilihan utama pada pasien stabil dengan kerusakan usus fokal dan multifokal.¹⁹ Enterostomi sebaiknya dihindari karena komplikasi akibat stoma kecuali pada kasus dengan viabilitas usus distal yang diragukan, reseksi usus berisiko perdarahan signifikan, dan pasien tidak stabil.¹⁹ Pada pasien dengan kerusakan total (>75% panjang usus), dua alternatif yakni jejunostomi dan teknik *clip and drop*. Jejunostomi dipilih apabila reseksi usus menyebabkan perdarahan signifikan atau hilangnya mayoritas panjang usus.¹⁹ Teknik *clip and drop* dipilih untuk menghindari reseksi usus luas dan komplikasi akibat stoma.¹⁹

KOMPLIKASI

EKN memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi. Komplikasi lebih berat dialami pada kasus bedah dan bayi dengan usia gestasional terkecil.⁵ Perawatan rumah sakit yang lama dan berulang, pembedahan berulang, dan komplikasi jangka panjang meningkatkan biaya secara signifikan.⁵

Striktur usus merupakan komplikasi gastrointestinal tersering, terjadi pada 10-35% kasus.⁹ Striktur usus menyebabkan gangguan



Gambar 3. Patoфизиologi *necrotizing enterocolitis* dan *staging* menurut Bell



toleransi makan, ketergantungan nutrisi parenteral, dan pembedahan berulang.⁹ Kolon merupakan lokasi striktur tersering.⁹ Komplikasi pada pasien dengan reseksi usus luas, yaitu *short bowel syndrome*, hingga yang terberat, yaitu gagal usus, adalah fungsi dan/atau panjang usus tidak dapat memenuhi fungsi minimal untuk mempertahankan pertumbuhan, hidrasi, dan keseimbangan elektrolit.⁵ Nutrisi parenteral jangka panjang akibat gagal usus menyebabkan sepsis akses vena sentral, gagal tumbuh, dan gangguan hepar.⁵

Peradangan sistemik akan menimbulkan kerusakan organ lainnya terutama sistem saraf pusat (SSP).²⁰ EKN juga menyebabkan hipotensi dan syok yang mengganggu perfusi SSP.²⁰ Kombinasi inflamasi dan iskemi menimbulkan kerusakan SSP meliputi perdarahan intraventrikel, leukomalasia periventrikel, dan kerusakan substansia alba.²⁰ Komplikasi jangka panjang yakni *cerebral palsy*, gangguan kognitif, visual, dan keterlambatan *neurodevelopmental*.²⁰

PENCEGAHAN

Tindakan pencegahan EKN menjadi sangat krusial karena EKN akan sulit dihentikan jika *onset* terjadi. Beberapa tindakan pencegahan yakni.

Pemberian ASI

ASI merupakan faktor protektif yang terbukti paling konsisten mencegah kejadian EKN. *American Academy of Pediatrics* menyatakan bahwa neonatus prematur sebaiknya

mendapat ASI ibu atau jika tidak tersedia, ASI donor yang telah dipasteurisasi.⁹ ASI saja tidak mampu memenuhi kebutuhan nutrisi neonatus prematur sehingga dianjurkan ditambahkan *Human Milk Fortifier* (HMF).⁷ Pemberian ASI dengan HMF dapat menurunkan risiko pembedahan, sepsis, lama pemberian nutrisi parenteral, dan kematian.²¹ Efek positif ASI diyakini timbul karena kandungan seperti IgA sekretori, imunoglobulin lainnya, oligosakarida, laktoferin, sitokin anti-inflamasi, faktor pertumbuhan, eksosom, dan asam lemak tidak jenuh.⁹ Oligosakarida merupakan komponen yang dianggap paling berperan dalam mencegah EKN. Oligosakarida berperan dalam menstimulasi bakteri komensal dan menekan jalur sinyal inflamasi akibat bakteri.²² Oligosakarida ialah kompleks gula yang banyak dijumpai pada ASI, namun tidak pada susu formula.²¹ Namun hingga sekarang, belum ada strategi cara pemberian ASI yang terbukti lebih baik mencegah EKN. Memulai pemberian ASI lebih lambat, penambahan volume ASI secara perlahan, ataupun pemberian ASI secara bolus dibandingkan kontinyu tidak menurunkan insidens EKN secara signifikan.²²

Probiotik

Probiotik ialah mikroorganisme hidup yang dapat menguntungkan pejamu bila diberikan pada jumlah tertentu.²³ Pemberian probiotik diyakini menjaga keseimbangan mikrobiota usus dengan meningkatkan flora komensal.²³ Secara meta-analisis, probiotik dapat menurunkan insidens EKN, namun studi-

studi tersebut memiliki jenis, dosis, dan lama pemberian probiotik yang bervariasi.²³ *Food and Drug Administration* belum menyetujui pemberian probiotik karena ketidakpastian terkait keamanan, kualitas, dosis, dan durasi pemberian.⁷ Sebuah *trial* besar, prospektif, acak, *double blind* dengan protokol seragam penting dilaksanakan sebelum pemberian probiotik dapat disarankan. Probiotik harus dikembangkan seperti obat dengan standar keamanan dan kualitas yang tinggi.⁷

Pembatasan Pemberian Antibiotik Empiris

Penelitian terakhir menunjukkan antibiotik profilaksis tidak bermanfaat untuk mencegah EKN.²³ Sebaliknya, penelitian menunjukkan bahwa pemberian antibiotik >4 hari pada pasien dengan kultur darah steril justru meningkatkan insidens dan mortalitas EKN.²³ Pembatasan antibiotik dapat menjaga keseimbangan dan diversitas bakteri komensal usus dan mencegah respons inflamasi yang tidak diinginkan.²³

SIMPULAN

EKN merupakan penyakit inflamasi usus serius pada neonatus prematur. EKN menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas pada neonatus prematur. Penelitian terkait EKN menjadi prioritas karena kurangnya pemahaman mengenai patofisiologi dan belum ditemukan kriteria diagnosis yang jelas. Strategi pencegahan dan tatalaksana EKN yang komprehensif diharapkan ditemukan sehingga luaran penyakit dapat ditingkatkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. De Curtis M, Terrin G. Necrotizing enterocolitis (NEC): What's going on. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2013;2(2):e020218. doi: 10.7363/020218.
2. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000 Res*. 2019;8:1-9.
3. Neu J, Walker W. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-64.
4. Haque K. Necrotizing enterocolitis - Some things old and some things new: A comprehensive review. *J Clin Neonatol*. 2016;5(2):79.
5. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing enterocolitis: Long term complications. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(2):115-24.
6. Neu J. Necrotizing enterocolitis: The future. *Neonatology*. 2020;117:240-24 doi:10.1159/000506866.
7. Neu J. Necrotizing enterocolitis: The mystery goes on. *Neonatology*. 2014;106(4):289-95.
8. Neu J, Modi N, Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: Historical perspectives and defining the disease. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(6):370-3.
9. Wertheimer F, Arcinue R, Niklas V. Necrotizing enterocolitis: Enhancing awareness for the general practitioner. *Pediatrics in Review*. 2019;40(10):517-27.
10. Hackam DJ, Sodhi CP. Toll-like receptor-mediated intestinal inflammatory imbalance in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2): 229-38.e1.
11. Drucker NA, McCulloh CJ, Li B, Pierro A, Besner GE, Markel TA. Stem cell therapy in necrotizing enterocolitis: Current state and future directions. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27(1):57-64.
12. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *Microbiome*. 2017;5(1): 31.
13. Brower-Sinning R, Zhong D, Good M, Firek B, Baker R, Sodhi CP, et al. Mucosa-associated bacterial diversity in necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e105046.



<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105046>

14. Wang Y, Hoenig JD, Malin KJ, Qamar S, Petrof EO, Sun J, et al. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J.* 2009;3(8):944-54. doi:10.1038/ismej.2009.37
15. Rose AT, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(6):374–9.
16. Soni R, Katana A, Curry J, Humphries P, Huertas-Ceballos A. How to use abdominal X-rays in preterm infants suspected of developing necrotising enterocolitis. *Arch Dis Childhood - education & practice ed.* 2019;edpract-2018-315252.
17. Kim J. Role of abdominal US in diagnosis of NEC. *Clin Perinatol.* 2019;46(1):119-27.
18. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Op Allerg Clin Immunol.* 2014;14(3):222-8.
19. Thakkar H, Lakhoo K. Necrotizing enterocolitis. *Surgery (Oxford).* 2019;37(11):628-31.
20. Adams-Chapman I. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):45366. doi:10.1016/j.clp.2018.05.014.
21. Bode L. Human milk oligosaccharides in the prevention of necrotizing enterocolitis: A journey from in vitro and in vivo models to mother-infant cohort studies. *Front Pediatr.* 2018;6:385. doi:10.3389/fped.2018.00385.
22. Ou J, Courtney CM, Steinberger AE, Tecos ME, Warner BW. Nutrition in necrotizing enterocolitis and following intestinal resection. *Nutrients* 2020;12(2):520.
23. Jin Y, Duan Y, Deng X, Lin J. Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants – an updated review. *World J Clin Pediatr.* 2019;8(2):23-32.