

KARAKTERISTIK ENTEROKOLITIS NEKROTIKANS PADA NEONATUS YANG DIRAWAT DI RSUP SANGLAH

Kadek Hartini, Dharma Artana, Junara Putra

*Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar*

ABSTRAK

Enterokolitis nekrotikans (EKN) merupakan salah satu penyakit yang sangat serius dan berat pada saluran pencernaan neonatus. Tata laksana EKN sangat kompleks dan perjalanan penyakitnya sulit diprediksi. Enterokolitis nekrotikans termasuk penyebab utama kesakitan dan kematian pada neonatus. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi dan karakteristik neonatus dengan EKN yang dirawat di unit perawatan neonatologi RSUP Sanglah Denpasar. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif berdasarkan data dari rekam medis neonatus yang dirawat di unit perawatan neonatologi RSUP Sanglah Denpasar dalam kurun waktu Juli 2011 hingga Juni 2012. Selama periode penelitian didapatkan 55 (5%) neonatus dengan EKN dari 972 neonatus yang dirawat di unit perawatan neonatologi RSUP Sanglah Denpasar. Rata-rata umur kehamilan 33,9 minggu. Rata-rata berat lahir 2.096 g dengan rerata waktu awal pemberian nutrisi 3,1 hari. Ditemukan stadium II sebagai stadium EKN terbanyak (49%). Neonatus dengan EKN umumnya disertai manifestasi klinis sepsis 96%, gawat napas 87%, bayi kurang bulan 63%, BBLR 65%, dan asfiksia 61%. Luaran akhir EKN yang meninggal 36 subyek. Luaran meninggal cenderung meningkat pada bayi kurang bulan, BBLR, lahir asfiksia, dan menderita sepsis. Luaran meninggal cenderung meningkat pada semua tata laksana EKN. Air susu ibu (ASI) sebagai nutrisi awal memberikan proporsi luaran sembuh yang tertinggi dibandingkan puasa, susu formula ataupun campuran (ASI dan susu formula). Disimpulkan bahwa prevalensi EKN pada neonatus di RSUP Sanglah sebesar 5%. Luaran meninggal lebih tinggi dibandingkan subyek yang sembuh. Pemberian ASI pada saat awal pemberian nutrisi cenderung memberikan kesembuhan paling tinggi dibandingkan jenis nutrisi yang lain. [MEDICINA 2013;44:8-14]

Kata kunci: enterokolitis nekrotikans, neonatus

CHARACTERISTICS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEONATES TREATED AT SANGLAH HOSPITAL

Kadek Hartini, Dharma Artana, Junara Putra

*Department of Child Health, Medical School, Udayana University
Sanglah Hospital, Denpasar*

ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a very serious and severe neonatal gastrointestinal tract disease. Treatment are complex and the course of the disease is hardly predictable. Necrotizing enterocolitis is one of the main causes of morbidity and mortality in neonates. The objective of this study was to know the prevalence and characteristics of neonates with NEC. This was a retrospective descriptive study utilizing medical records of neonates who were admitted in perinatology care unit at Sanglah Hospital, Denpasar (the period of July 2011 to June 2012). There were 55 (5%) neonates with NEC out of 972 neonates admitted to the neonatology care unit at Sanglah Hospital, Denpasar. Mean gestational age was 33.9 weeks. Mean birth weight was 2.096 kg, and the mean time of nutrition initiation was 3.1 days. Stage II was found as the most prevalent stage of NEC (49%). Necrotizing enterocolitis patients were generally associated with clinical manifestations such as sepsis 96%, respiratory distress 87%, prematurity 63%, low birth weight 65%, and asphyxia 61%. There was 36 subjects dead. This outcome tended to increase in premature babies, babies with low birth weight, asphyxia, and sepsis. Death still occurred in all management of NEC. Neonates receiving breast milk as the initial nutrition constituted the highest proportion of recovered patients compared to the fasting, formula milk, and mixed milk (breast milk combined with formula milk) groups. We concluded, the prevalence of NEC was 5%. Death more common than recoveries. Recovery rate more common in breast-fed babies than other nutrients. [MEDICINA 2013;44:8-14]

Keywords: necrotizing enterocolitis, neonates

PENDAHULUAN

Enterokolitis nekrotikans (EKN) merupakan salah satu penyakit yang sangat serius dan berat pada saluran pencernaan neonatus.¹⁻⁴Sampai saat ini etiologi yang jelas mengenai EKN belum diketahui secara pasti, beberapa teori berusaha menjelaskantimbulnyanekrosis dan perforasi yang terjadi pada saluran pencernaan neonatus yang menderita EKN.^{1,2,5,6} Beberapa teori tersebut antara lain teori gangguan sirkulasi pada saluran pencernaan, pengaruh hipoksia serta iskemia, terjadinya proses inflamasi, pengaruh jenis dan volume pemberian minum, pengaruh flora kuman dan kolonisasi kuman, maturitas dan imunitas saluran cerna serta peranan faktor genetik pada neonatus.¹⁻¹¹

Insidens EKN berkisar 1-5% kasus,^{1,2,4,6} dan 5-10% diantaranya terjadi pada bayi berat lahir sangat rendah (BBLSR)(berat lahir<1500 g)^{6,10,11} dan hanya 10% terjadi pada bayi cukup bulan.^{1,2,10,11} Enterokolitis nekrotikans termasuk penyebab utama kesakitan dan kematian pada neonatus, dengan angka kematian mencapai 20-50%.^{2,4,10,11} Penanganan EKN sangat kompleks dan perjalanan penyakitnya juga sulit diperkirakan,^{2,3} sehingga diperlukan data karakteristik mengenai EKN pada neonatus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi dan karakteristik EKN pada neonatus yang dirawat di unit perawatan neonatologi RSUP Sanglah Denpasar.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unud/ RSUP Sanglah Denpasar. Populasi terjangkau adalah neonatus dengan EKN yang dirawat di ruang perawatan neonatologi RSUP Sanglah dalam kurun waktu Juli 2011 hingga Juni 2012, didapatkan sampel sebesar 55. Kriteria inklusi adalah neonatus yang terdiagnosis sebagai EKN berdasarkan kriteria klinis dan radiologis. Pasien tidak diikutsertakan bila terdapat kelainan kongenital berat pada gastrointestinal atau pernah mendapatkan tindakan pembedahan pada abdomen.

Data pada penelitian ini diambil dari rekam medis neonatus, data yang dikumpulkan adalah data demografi dan faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian EKN (umur kehamilan, cara persalinan, berat badan lahir, jenis kelamin, lama rawat, waktu awal pemberian nutrisi, jenis nutrisi, gambaran klinis, komorbid, stadium EKN, jenis tata laksana, dan luaran).

Umur kehamilan atau masa gestasi adalah masa sejak terjadinya konsepsi sampai dengan saat kelahiran, dihitung dari hari pertama haid terakhir, menggunakan New Ballard Score (NBS) atau kriteria Finstrom. Berat badan lahir adalah berat bayi yang ditimbang dalam waktu 1 jam pertama setelah lahir. Pengukuran ini dilakukan di tempat fasilitas (rumah sakit, puskesmas, dan polindes),

sedang bayi yang lahir di rumah waktu pengukuran berat badan dapat dilakukan dalam waktu 24 jam. Bayi berat lahir rendah (BBLR) adalah bayi yang dilahirkan dengan berat lahir < 2500 gram tanpa memandang masa gestasi. Prematur atau bayi kurang bulan berdasarkan masa gestasi < 37 minggu. Cara persalinan dibedakan menjadi spontan, *sectio secarea* (SC) dan tindakan *vacuum* atau *forceps* ekstraksi. Kriteria diagnosis EKN berdasarkan modifikasi kriteria Bell's dengan menggunakan kriteria klinis dan radiologis. Terdapat tiga stadium EKN, yaitu stadium I, stadium II, dan stadium III. Asfiksia merupakan suatu keadaan dimana bayi baru lahir yang tidak bernapas secara spontan, teratur, dan adekuat, ditegakkandenganmenentukan nilai APGAR kurang atau sama dengan 6 pada menit 1. Sepsis neonatal adalah sindrom klinis disertai dengan bakterimia yang terjadi pada bulan pertama kehidupan. Sepsis didiagnosis berdasarkan klinis dan biakan darah. Meningitis didiagnosis berdasarkan klinis dan dari pemeriksaan cairan serebrospinal terdapat sel darah putih >10/mm³, kadar glukosa < 20 mg% dan adanya kuman pada pengecatan gram. Hipoksik Iskemik Ensefalopati (HIE) adalah suatu abnormalitas dari status neuro behavioral yang terjadi akibat asfiksia pada bayi baru lahir, didiagnosis berdasarkan klinis dan *CT scan* kepala. Darah pada feses berdasarkan hasil pemeriksaan tes benzydine. Jenis nutrisi yaitu pemberiannutrisiawalsaatlahir dibedakan menjadi puasa, ASI,

susu formula, dan campuran (ASI dan susu formula). Jenis tata laksana terdiri atas puasa, pemberian metronidazole lewat jalur intravena, dan *drip* dopamin. Luaran dibedakan menjadi sembuh, meninggal, dan pulang paksa (pulang atas permintaan keluarga). Data yang terkumpul diproses dengan program komputer. Data dasar, karakteristik dasar sampel disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel dan narasi. Penelitian ini sudah mendapatkan kelaikan etik dari Komisi Etik Penelitian FK Unud/RSUP Sanglah.

HASIL

Selama periode penelitian didapatkan 55 (5%) neonatus dengan EKN dari 972 neonatus yang dirawat di unit perawatan neonatologi RSUP Sanglah. Dari total sampel selama periode penelitian, terdapat 25 (45%) laki-laki dan 30 (55%) perempuan, sedangkan rerata umur kehamilan 33,9 minggu.

Rerata berat badan lahir 2.096 g dengan rerata waktu awal pemberian nutrisi enteral 3,1 hari. Cara persalinan terbanyak yaitu secara spontan 64%, sedangkan *vacuum/forceps* ekstraksi hanya ditemukan pada 1 (1%) subyek. Rerata lama rawat penderita EKN ditemukan cukup panjang yaitu 27 hari. Diagnosis EKN dibuat berdasarkan manifestasi klinis dan radiologi dari subyek penderita. Manifestasi klinis tersering yang ditemukan adalah distensi 87%, residu lambung 96%, letargi 92%, dan demam 83% (**Tabel 1**).

Tabel 1. Karakteristik subyek dengan EKN

Karakteristik	N = 55
Berat badan lahir (g), rerata (SB)	2.096 (890,6)
Lama rawat(hari), rerata (SB)	27,6 (17,5)
Waktu awal pemberian (hari), rerata (SB)	3,1 (2,8)
Umur Kehamilan(minggu), rerata (SB)	33,9 (4,3)
Jenis kelamin:	
Perempuan, n (%)	30 (55)
Cara persalinan:	
Spontan, n (%)	35 (64)
SC, n (%)	19 (35)
<i>Vacuum/Forceps</i> ekstraksi, n(%)	1 (1)
Gambaran klinis:	
Distensi, n (%)	48 (87)
Residu lambung, n (%)	53 (96)
Muntah, n (%)	13 (23)
Darah pada feces, n (%)	13 (23)
Diare, n (%)	1 (1)
Demam, n (%)	46 (83)
Letargi, n (%)	51 (92)

Gambaran radiologi tersering adalah dilatasi usus 90%, sedangkan gambaran radiologi yang lain menunjukkan penebalan dinding usus 70%, pneumatosis intestinalis 38%, dan gambaran udara bebas 14%. Gambaran gas di vena porta ditemukan hanya 5% dan asites 3%. Berdasarkan kriteria klinis dan radiologi didapat EKN stadium I: 21 subyek (38%), stadium II: 27 (49%), dan stadium III: 7 (12%) subyek.

Sepsis merupakan kondisi komorbid terbanyak (96%), sedangkan kondisi komorbid yang lain adalah gawat napas ditemukan pada 87% subyek, bayi kurang bulan 63%, BBLR 65%, asfiksia 61%, meningitis 21%, dan HIE ditemukan hanya pada 7% subyek (**Tabel 2**).

Seluruh subyek ditatalaksana sebagai sepsis, diberikan antibiotik lini I sesuai program pengendalian resistensi antimikroba (PPRA)

yang selanjutnya disesuaikan dengan hasil biakan darah dan klinis subyek. Sebanyak 55 (100%) subyek dipuaskan untuk mengistirahatkan saluran cerna. Metronidazol intravena diberikan pada 43 (78%) subyek dan dopamin drip diberikan pada 34 (63%) subyek.

Luaran akhir subyek EKN yang meninggal 36 subyek, pulang dalam keadaan sembuh 16 subyek dan pulang atas keinginan keluarga 3 subyek. Proporsi subyek EKN yang sembuh cenderung meningkat dengan semakin rendahnya stadium EKN. Proporsi luaran meninggal tertinggi pada EKN stadium II. Pulang atas keinginan keluarga sebanyak 3 subyek, seluruhnya ditemukan pada EKN stadium I (**Tabel 3**).

Luaran sembuh cenderung meningkat pada bayi cukup bulan, tidak menderita HIE, dan tidak menderita meningitis, sedangkan luaran meninggal

Tabel 2. Kondisi komorbid pada subyek EKN

Komorbid	N = 55
Bayi kurang bulan, n (%)	35 (63)
Berat badan lahir rendah, n (%)	36 (65)
Asfiksia, n (%)	34 (61)
HIE, n (%)	4 (7)
Gawat napas, n (%)	48 (87)
Meningitis, n (%)	12 (21)
Sepsis, n(%)	53 (96)

Tabel 3. Gambaran stadium dan luaran pada subyek EKN

Stadium	Luaran		
	Sembuh (N=16)	Meninggal (N=36)	Pulang paksa (N=3)
Stadium I	9	9	3
Stadium II	6	21	0
Stadium III	1	6	0

Tabel 4. Gambaran komorbid, tatalaksana dengan luaran pada subyek EKN

Variabel	Luaran		
	Sembuh (N=16)	Meninggal (N=36)	Pulang paksa (N=3)
Bayi kurang bulan	7	26	2
BBLR	8	26	2
Asfiksia	11	21	2
HIE	3	1	0
Gawat napas	13	32	3
Meningitis	6	3	3
Sepsis	15	35	3
Metronidazole	9	32	2
Drip dopamin	4	30	0

cenderung meningkat pada subyek penderita bayi kurang bulan, BBLR, lahir asfiksia, dan menderita sepsis. Proporsi luaran meninggal cenderung meningkat, baik pada yang ditatalaksana dengan metronidazol intravena, drip dopamin ataupun pada yang dipuaskan (Tabel 4). Pada penelitian ini ditemukan bahwa hanya pemberian ASI sebagai nutrisi awal memberikan proporsi luaran sembuh yang tertinggi 56% dibandingkan puasa 13%, susu formula 25% ataupun campuran ASI dan susu formula 6%.

DISKUSI

Pada penelitian kami didapatkan angka kejadian EKN sebesar 5% dengan rerata umur kehamilan 33,9 minggu yang dikontribusi oleh proporsi bayi kurang bulan lebih besar yaitu sebesar 63% dibandingkan dengan bayi cukup bulan. Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian di tempat lain.¹²⁻¹⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Sharma dkk¹⁴ pada tahun 2006 menemukan 94% neonatus dengan EKN yang dirawat di NICU universitas Florida adalah bayi kurang bulan.

Prematuritas masih merupakan faktor utama yang berperan terhadap kejadian

EKN pada neonatus.^{5,10,13,15,17}

Imaturitas fungsi saluran cerna dalam motilitas, absorpsi, digesti, imunitas, fungsi barrier mukosa, dan regulasi sirkulasi adalah predisposisi terjadinya EKN pada bayi kurang bulan.^{2,5,11,14,15} Sekresi asam lambung, mukus, peristaltik saluran cerna, dan *secretory* IgA yang dibentuk oleh dinding usus masih terbatas pada bayi kurang bulan.^{2,11,13-15} Disamping itu, fungsi *tight junctions* untuk menjaga *barrier* epitel usus masih kurang,^{2,5,11,15} sehingga risiko kolonisasi kuman patogen enterik sangat tinggi.^{2,5,11,14,15} Peningkatan permeabilitas saluran cerna terhadap protein dan karbohidrat memungkinkan lewatnya toksin bakteri melalui mukosa ke dalam kelenjar getah bening dan sirkulasi darah.^{5,13,14}

Sepsis ditemukan sebagai prediktor komorbid terbanyak pada penelitian kami (96%) karena infeksi memainkan peranan yang penting pada terjadinya EKN. Adanya peranan bakteri pada kejadian EKN dikuatkan dengan diketahuinya bahwa pneumatosi yang ditemukan pada penderita EKN terdiri dari sejumlah gelembung gas hidrogen yang biasanya merupakan produk dari metabolisme bakteri usus.^{1,2,10,11,13}

Kolonisasi oleh bakteri komensal membuat flora usus yang stabil dan sangat penting bagi perkembangan struktur intestinal.^{2,14} Bakteri komensal mampu meningkatkan dan menjaga kesatuan sebagai mukoprotektor, memperkuat *intestinal tight junction* dan

menurunkan pH intralumen.^{3,13}

Hipoksia neonatus baik yang terjadi saat prenatal maupun postnatal, merupakan salah satu faktor risiko terjadinya EKN.^{2,11,13,15-17} Hipoksia mengakibatkan aliran darah yang kurang dan terjadi perubahan sirkulasi dimana aliran darah lebih banyak ke otak dan jantung dibandingkan ke usus, mesentrium, ginjal, dan organ-organ lainnya.^{7,10,11} Perubahan sirkulasi inilah yang menyebabkan terjadinya iskemia usus kemudian nekrosis berakhir dengan perforasi dari EKN.^{10,11,14-17} Hal ini sering terjadi pada sepsis neonatal.^{10,12} Pada penelitian kami dijumpai proporsi kejadian EKN ditemukan lebih banyak pada subyek dengan manifestasi sepsis 96%, gawat napas 87%, bayi kurang bulan 63%, BBLR 65%, dan riwayat asfiksia 61% saat dilahirkan. HIE hanya ditemukan pada 4 (7%) subyek.

Ketidakseimbangan kolonisasi bakteri, yaitu terdapat ketidakseimbangan antara bakteri patogen dan komensal menyebabkan dominasi dan proliferasi patologis yang dilakukan oleh bakteri patogen.^{1,2} Hal ini sering terjadi pada pemakaian antibiotik yang lama,¹¹ sepsis, dan juga pada pemberian H2 bloker.¹³

Gejala klinis atau trias dari EKN adalah distensi abdomen, muntah darah atau terdapat darah dalam feses baik mikroskopis maupun makroskopis dan terdapat residu lambung.^{1,2,7,11,16} Gejala klinis awal dari EKN biasanya

tidak khas, seperti letargi, apne, instabilitas suhu, terdapat residulambung, bradikardi, dan distensi abdomen.^{1,2,11,14,15} Pada tahap lanjut gejala klinis EKN sangat bervariasi tergantung stadiumnya.^{1,2,11,13-15} Pada penelitian kami didapatkan gejala klinis yang menonjol adalah distensi abdomen 87%, adanya residu lambung 96%, letargi 92%, dan demam 83%.

Diagnosis pasti dari EKN adalah pemeriksaan patologi anatomi.^{11,13,16} Modifikasi kriteria Bell's sampai saat ini masih dipakai di tempat-tempat pelayanan kesehatan.^{11,18} Dengan menggunakan kriteria klinis dan radiologis tersebut, terdapat tiga stadium EKN yaitu stadium I, stadium II, dan stadium III.^{11,18} Gambaran radiologis pada penelitian kami menunjukkan dilatasi usus merupakan yang tersering, selanjutnya penebalan dinding usus dan pneumatosis intestinalis. Kami menjumpai stadium II merupakan stadium terbanyak 49%.

Usaha pencegahan ataupun penanganan EKN sampai saat ini masih belum memberikan hasil yang memuaskan karena perjalanan penyakitnya cepat dan sulit diprediksikan.^{1,4} Setiap tersangka EKN di RSUP Sanglah diperlakukan sebagai sepsis berat sehingga diberikan antibiotik sistemik sesuai dengan hasil biakan dan kuman yang sering ditemukan di tempat perawatan, sebagai lini pertama digunakan *piperacillin/tazobactam* dan amikasin, lini kedua *cefoperazone/sulbactam* dan amikasin, sedangkan lini ketiga yang digunakan

adalah golongan antibiotik meropenem.^{3,13} Subyek seluruhnya dipuaskan untuk mengistirahatkan saluran cerna 100% juga diberikan antibiotik metronidazol intravena 78% untuk mengatasi kuman anaerob.

Pada EKN dengan sepsis dapat terjadi syok septik sehingga diperlukan penanganan segera dengan cairan dan obat inotropik sebagai tambahan.^{1,2} Dopamin dapat meningkatkan curah jantung tetapi pada dosis tinggi dapat menyebabkan penurunan aliran darah mesenterika dan perfusi paru. Pada EKN tanpa syok, dosis dopamin diberikan dibawah 5 mikrogram/kgbb/menit untuk menjaga stabilitas perfusi usus.³ Pada penelitian kami dijumpai subyek yang diberikan dopamin sebanyak 34 (63%).

Penderita EKN yang membutuhkan tindakan pembedahan sebanyak 20-40%, dengan angka kematian pasca-pembedahan sampai 50%^{2,6,11,15} dan berkorelasi dengan komplikasi jangka panjang.^{2,6,11,13,15} *Short bowel syndrome* merupakan komplikasi jangka panjang yang paling sering terjadi dan berimplikasi terhadap tumbuh kembang anak.^{2,11,13} Penderita EKN dapat berkembang menjadi gagal tumbuh, disfungsi neurodevelopmental berupa *delayed speech, delayed motoric*, keterlambatan intelektual, dan gangguan personal sosial.^{2,9,11,15}

Luaran pada penelitian kami, sebanyak 36 subyek akhirnya meninggal dan kecendrungan proporsi

subyek yang meninggal masih tetap tinggi walaupun sudah ditatalaksana dengan puasa, pemberian metronidazol intravena dan *drip* dopamin. Subyek yang sembuh sebesar 16 subyek. Terdapat kecenderungan sembuh meningkat dengan semakin rendahnya stadium EKN (Tabel 3), pada subyek yang cukup bulan, tidak mengalami HIE, tidak menderita meningitis dan hanya mendapat ASI pada pemberian awal nutrisi. Jadi upaya untuk menurunkan kejadian EKN terutama dengan usaha preventif pemberian ASI,^{2,7-9,11,14,15} pemberian nutrisi enteral secara hati-hati baik dalam jenis maupun cara pemberian,^{2,7-9,14,15}

SIMPULAN DAN SARAN

Angka kejadian EKN di unit perawatan neonatologi RSUP sanglah sebesar 5%, dengan rerata umur kehamilan 33,9 minggu dan rerata berat badan lahir 2.096 g (BBLR). Gejala klinis tersering adalah residu lambung, demam, dan letargi. Enterokolitis nekrotikans umumnya ditemukan pada subyek dengan manifestasi klinis sepsis 96%. Kecenderungan kematiannya tinggi walaupun subyek telah ditatalaksana dengan puasa, pemberian antibiotik, dan *drip* dopamin. Pemberian ASI memberikan kecenderungan sembuh lebih besar dibandingkan jenis nutrisi yang lain.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai faktor-faktor risiko terjadinya EKN dengan desain penelitian yang lebih

baik, sehingga hubungannya dapat dijelaskan dengan baik dan pada akhirnya kejadian EKN bisa diturunkan.

DAFTAR PUSTAKA

- 1 Gibbins S, Maddalena P, Golec L. Evidence-based care for the infant with necrotizing enterocolitis. *Newborn & Infant Nursing Reviews*. 2008;8(3):146-52.
- 2 Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis an update. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;16:145-50.
- 3 Artana WD. Tata laksana enterokolitis nekrotikans pada sepsis neonatus. *Seminar*; 2011 9-12, Denpasar, Bali: Bag/SMF Ilmu Kesehatan Anak/ FK Unud/ RSUP Sanglah; 2011.
- 4 Wendelboe AM, Smelser C, Lucero CA, McDonald LC. Cluster of necrotizing enterocolitis in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2010;38:144-8.
- 5 Chokshi NK, Guner YS, Hunter CJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. The role of nitric oxide in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin perinatol*. 2008;32:92-9.
- 6 Carlisle EM, Poroyko V, Caplan MS, Alverdy JA, Liu D. Gram negative bacteria are associated with the early stages of necrotizing enterocolitis. *PloS One*. 2011;6(3):1-7.
- 7 Lambert DK, Christensen RD, Henry E, Besner GE, Baer VL, Wiedmeier SE, dkk. Necrotizing enterocolitis in term neonates data from multihospital health-care system. *Journal of Perinatology*. 2007;27:437-43.
- 8 Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics*. 2000;105:379-84.
- 9 Derr JM, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol*. 2009;29(1):57-62.
- 10 Carter BM, Davis DH. Risk factors for NEC in preterm infants: how race, gender and health status contribute. *Adv Neonatal Care*. 2008;8(5):285-90.
- 11 Maheshwari A, Corbin LL, Schelonka RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Research and Reports in Neonatology*. 2011;1:39-53.
- 12 Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol*. 2008;32:70-82.
- 13 Claud EC. Neonatal necrotizing enterocolitis-inflammation and intestinal immaturity. *Antiinflamm*

- Antiallergy Agents Medd Chem. 2009;8(3):248-59.
- 14 Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JA, dkk. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *Journal of perinatology*. 2006;26:342-7.
- 15 Moss RL, Kalish LA, Duggan C, Johnston P, Brandt ML, Dunn JC, dkk. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis a multi-institutional study. *Journal of Perinatology*. 2008;28:665-74.
- 16 Metzger AM, Itzhak Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants case control study and review of the literature. *Journal of Perinatology*. 2004;24:494-9.
- 17 Mannoia K, Boskovic DS, Slater L, Plank MS, Angeles DM, Gollin G. Necrotizing enterocolitis is associated with neonatal intestinal injury. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011;46:81-5.
- 18 Gomella TL. Necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. Dalam: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle penyunting. *Neonatology management, procedures, on call problems, diseases, and drugs*. Edisi ke-6. New York: Mc Graw-Hill; 2009. h. 590-5.