

Kratkoročni ishod bolesnika s gastroshizom liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb

Brkić, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:162437>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2020-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Filip Brkić

**Kratkoročni ishod bolesnika s
gastroshizom liječenih u Kliničkom
bolničkom centru Zagreb**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu pod vodstvom doc.dr.sc Ruže Grizelj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
Etiologija i epidemiologija	1
Patogeneza i patofiziologija	2
Klasifikacija	3
Prenatalna dijagnoza	3
Perinatalna skrb	4
Liječenje	4
Prognoza.....	6
4. CILJ RADA.....	7
5. ISPITANICI I METODE	7
6. REZULTATI.....	8
7. RASPRAVA.....	14
8. ZAKLJUČAK	16
9. ZAHVALE	17
10. LITERATURA.....	17
11. ŽIVOTOPIS	23

1. SAŽETAK

Kratkoročni ishod bolesnika s gastroshizom liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb

Filip Brkić

Gastroshiza je kongenitalna, najčešće izolirana malformacija prednje trbušne stijenke karakterizirana prolapsom abdominalnih organa, hipoplazijom trbušne šupljine i malrotacijom tankog i debelog crijeva. Takvo stanje nosi određene kratkoročne i dugoročne komplikacije.

Cilj ovog retrospektivnog istraživanja, koje je obuhvatilo sve bolesnike liječene zbog gastroshize u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu i Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb u periodu od svibnja 2007. godine do svibnja 2017. god., bio je ispitati kratkoročne ishode u tih bolesnika.

Iz medicinske dokumentacije izdvojili smo osnovne perinatalne i demografske podatke te kliničke karakteristike bolesnika. Potom, gastroshize smo podjelili, na temelju stanja gastrointestinalnog trakta kod poroda, na jednostavne i kompleksne te smo usporedili njihove karakteristike. Također, bilježili smo broj operacija i komplikacije tijekom hospitalizacije.

Analizom podataka potvrdili smo dosadašnja stajališta: bolesnici s kompleksnim gastroshizama rađaju nezreliji (manje gestacijske dobi), rodna masa im je češće ispod 10.p. za gestaciju, imaju veći broj reoperacija i zahtijevaju značajno duže vrijeme za postizanje potpunog enteralnog unosa u odnosu na bolesnike s jednostavnim gastroshizama. Preživljenje naših bolesnika je u skladu s rezultatima drugih centara (>90%). Međutim, vrijeme do uspostave potpunog enteralnog unosa i vrijeme trajanja hospitalizacije je u našoj kohorti bolesnika značajno duže. Broj reoperacija i postojanje sepse su se izdvojili kao značajni čimbenici koji utječu na duljinu hospitalizacije. Naposljetku, većina bolesnika i nakon hospitalizacije zahtijeva dugoročan multidisciplinarni nadzor.

Ključne riječi: kratkoročni ishod, potpuni enteralni unos, duljina hospitalizacije

2. SUMMARY

Short term outcome in patients with gastroschisis treated in University Hospital Center Zagreb

Filip Brkić

Gastroschisis is a congenital, usually isolated malformation of the anterior abdominal wall characterized by the prolapse of the abdominal organs, abdominal cavity hypoplasia, and a malrotation of the small intestine and colon. Such condition bears certain short and long term complications. We conducted a retrospective cohort study of all gastroschisis cases treated between May 2007. and May 2017. in University Hospital Centre Zagreb, Department of pediatrics, Neonatal intensive care unit and Division of gastroenterology and hepatology. The aim of this study was to determine the short term outcomes of these patients.. The medical records of 27 gastroschisis cases were reviewed for perinatal and demographic informations and clinical characteristics. Furthermore, we divided gastroschisis, based on the condition of gastrointestinal tract after birth, on simple and complex types and compared their characteristics. Also, we noted the number of surgical procedures and complications during the hospitalization. The analysis confirmed the current standpoint: patients with complex gastroschisis are born more immature (lower gestational age), their birthweight is more frequently under 10th percentile, they have higher number of resurgeries, and require significantly longer time to reach full enteral feeding compared to the patients with simple type. The survival rate is in accordance to the results of other centers (>90%). However, time to full enteral feeding and length of stay is significantly longer in our cohort. Also, number of resurgeries and presence of sepsis played significant roles in duration of hospitalization. Ultimately, most patients after hospitalization require a long term multidisciplinary supervision.

Key words: short term outcome, full enteral feeding, duration of hospitalization

3. UVOD

Gastroshiza je kongenitalna, najčešće izolirana malformacija koju karakterizira prolaps abdominalnih organa kroz defekt prednje trbušne stijenke (1), malrotacija tankog i debelog crijeva i hipoplazija trbušne šupljine. Paraumbilikalni defekt je uglavnom lokaliziran s desne strane pupkovine, promjera je 1-3 cm i prolabirani organi nisu pokriveni amnijskom membranom. Anomalija se u većini slučajeva prepoznaje prije poroda koji se u pravilu dešava nekoliko tjedana prije termina (2). Iako preživljenje bolesnika u današnje doba prelazi 90%, dio bolesnika ima značajne kratkoročne i dugoročne komplikacije po zdravlje koje su uglavnom određene stupnjem oštećenja crijeva kod rođenja.

Etiologija i epidemiologija

Incidencija gastroshize kreće se u rasponu od 0,7/10.000 (3) do 2-3/10.000 živorođenih (4). Posljednjih desetljeća bilježi se porast incidencije diljem svijeta (4-9). U Sjedinjenim Američkim Državama incidencija je u razdoblju od 1995. do 2005. god. narasla s 2.32/10.000 na 4.42/10.000 živorođenih (7). Razlog za spomenuti porast incidencije nije razjašnjen (4).

Za razliku od omfalokele, kromosomske anomalije nalaze se u svega 1,2% zahvaćene novorođenčadi (10) i najčešće nema pridruženih ekstraintestinalnih strukturnih anomalija (11).

Čimbenici rizika za nastanak gastroshize povezuju se s karakteristikama majki kao i raznim okolišnim čimbenicima (12).

Najkonzistentnija epidemiološka pojava koja se opetovano dovodi u svezu s povećanom incidencijom gastroshize je dob majke, pri čemu osobito rizičnu skupinu čine majke tinejdžerske dobi (4, 6, 7, 9, 13). Prema podacima iz SAD-a, incidencija koja u dobi do 20. godine života iznosi 1/800, progresivno se smanjuje s povećanjem dobi majke te iznosi

1/1900 u dobi između 20. do 24. godine, 1/4900 u dobi između 25. do 29. godine te svega 1/17600 u dobi nakon 30. godine života (8).

Neka istraživanja kao rizične faktore ističu bijelu rasu te nisko socioekonomsko stanje (2, 4, 6, 7, 12, 13), a mnoga povezuju povećanu pojavnost gastroshize s uživanjem nikotina, kokaina, metamfetamina i marihuane tijekom trudnoće (14-16).

Nedavna izvješća o prostornom i vremenskom grupiranju gastroshiza unutar definiranih geografskih područja ukazuju na ulogu lokalnih teratogenih ekoloških čimbenika (npr. onečišćujućih tvari) u njihovom nastanku (8, 9, 17, 18).

Patogeneza i patofiziologija

Pretpostavlja se da defekt nastaje tijekom ranog embrionalnog perioda, između 4. i 10. tjedna gestacije, u vrijeme zatvaranja lateralnih trbušnih nabora i fiziološke hernijacije crijeva u pupčanu vrpцу (13).

Predložene su brojne teorije koje objašnjavaju nastanak gastroshize, uključujući neuspjeh ventralne fuzije lateralnih nabora, rupture amnijske membrane na dnu pupčane vrpce (12), lokalizirane slabosti paraumbilikalnog tkiva povezane s regresijom desne umbilikalne vene i vaskularnog incidenta povezanog s vitelinom arterijom što rezultira infarkcijom i nekrozom u području baze pupkovine.

U trajnom kontaktu s amnijskom tekućinom prolabirano crijevo se mijenja, postaje upalno promijenjeno, edematozno, zadebljane stijenke a na površini se stvaraju brojne adhezije i pseudomembrane. Tako promijenjeno crijevo postaje prekratko i/ili insuficijentno u obavljanju svoje funkcije nakon poroda što se najčešće manifestira poremećajem peristaltike i razvojem malapsorpcije (19).

Klasifikacija

Na temelju postojanja pridruženih malformacija crijeva i stanju samog crijeva pri porodu razlikujemo dva tipa gastroshize. *Jednostavnom* nazivamo onu koja nema pridruženih malformacija crijeva i u kojoj je crijevo pri porodu intaktno. Nalazimo je u oko 85-90% bolesnika. Gastroshizu s pridruženim intestinalnim malformacijama (stenoza, atrezija, duplikacija crijeva, Meckelov divertikul ili volvulus) ili s nekrozom i perforacijom prolabiranog crijeva pri porodu nazivamo *složenom ili kompleksnom* i ona je zastupljena u 10-15% bolesnika (12, 20, 21). Pretpostavlja se da je za nastanak kompleksnog oblika gastroshize uz prolongiranu prenatalnu ekspoziciju crijeva amnijskoj tekućini, dodatno odgovorna kompresija mezenterija na razini defekta koja dovodi do ishemije crijeva s nastankom striktura i atrezije te u najtežim slučajevima intestinalne nekroze i perforacije. Bolesnici sa kompleksnim oblikom gastroshize imaju veći morbiditet i mortalitet u odnosu na one s jednostavnim tipom, a komplicirani klinički tijek i dugotrajni boravak u bolnici značajno pridonosi i povećanim troškovima liječenja (21).

Prenatalna dijagnoza

Fetalni ultrazvuk je neinvazivna i neškodljiva pretraga koja u više od 90% slučajeva otkriva postojanje gastroshize, u 25% slučajeva prije 14. tjedna trudnoće (12, 19, 22). Pretraga posjeduje visoku specifičnost (>95%), dok je osjetljivost manja i kreće se oko 75%. Redovitim prenatalnim kontrolama, koje pretpostavljaju ultrazvučne preglede u tri navrata (od 10.-12. tjedna, od 20.-22. tjedna i od 32.-34. tjedna gestacije), značajno se povećava vjerojatnost detekcije gastroshize. Ranij detekciji doprinosi i skrining na alfa-fetoprotein, čija je serumska koncentracija u majčinoj krvi povišena u 77-100% slučajeva.

Perinatalna skrb

Nakon prenatalne dijagnoze porod je potrebno planirati u tercijarnom centru gdje se sveobuhvatnom medicinskom skrbi povećavaju izgledi za preživljenje djeteta bez značajnog morbiditeta (12). Unatoč mnogim istraživanjima, optimalni način i vrijeme dovršenja poroda u slučaju prenatalno dijagnosticirane gastroshize ostaju dvojbeni (23). S obzirom da do danas niti jedno istraživanje nije ukazalo na prednost dovršenja trudnoće carskim rezom (24-26), kao preferencijalna metoda dovršenja poroda općenito je prihvaćen vaginalni porod, osim kada opstetrički čimbenici ne određuju drugačije. Na temelju činjenice da se novorođenčad s gastroshizom uglavnom rađa prijevremeno (GD <37 tj.), neki su pretpostavili da bi planirani porod prije 37. tjedna gestacije osujetio prenatalno oštećenje crijeva i poboljšao ishod. Unatoč anegdotalnim dokazima zadovoljavajućih ishoda bolesnika u kojih je trudnoća dovršena planiranim porodom prije 36. tjedna trudnoće, rezultati većine istraživanja, uključujući i Cochrane pregled, ne ukazuju na takvu prednost. Štoviše, neka istraživanja povezuju prijevremeni porod s većim rizikom nastanka perinatalnih komplikacija (7, 27-30). Na temelju dosadašnjih saznanja, u slučaju da je dijagnoza gastroshize postavljena prenatalno, trudnoću se preporuča dovršiti spontanim ili induciranim vaginalnim porodom nakon 36. tjedna trudnoće.

Liječenje

Neposredno po porodu potrebno je održati fiziološku homeostazu organizma parenteralnom primjenom tekućine, respiratornom potporom te održavanjem tjelesne temperature (16). Zaštita eksponiranog crijeva, sprječavanje pothlađivanja i gubitaka tekućine iz organizma ostvaruje se umetanjem donjeg dijela tijela novorođenčeta zajedno s crijevom u sterilnu vreću. Dijete je najbolje položiti na desni polubok kako bi se smanjila kompresija i istežanje mezenterijskih krvnih žila. Postavljanje nazogastrične sonde sprječava povraćanje i aspiraciju

crijevnog sadržaja te ujedno omogućava dekompresiju želuca, koji u slučaju prolapsa kroz defekt fascije može u cijelosti okludirati otvor i kompromitirati crijevnu vaskularizaciju.

Cilj kirurškog liječenja je repozicija evisceriranih organa u trbušnu šupljinu i zatvaranje trbušne stijenke uz istodobno sprječavanje nastanka visokog intraabdominalnog tlaka (16).

Postoje dva operativna pristupa koji se koriste ovisno o stupnju viscero-abdominalne disproporcije. Primarno zatvaranje defekta provodi se u slučajevima kada je eviscerirani sadržaj moguće reponirati u intraabdominalnu šupljinu bez povećanja intraabdominalnog tlaka. Primarno zatvaranje smanjuje rizik ozljede crijeva sprječavajući njegovu daljnju ekspoziciju i mehaničku iritaciju, smanjuje incidenciju infekcija te omogućuje raniji početak enteralnog hranjenja i kraće trajanje hospitalizacije (31). U slučajevima kada je abdominalna šupljina nerazvijena, primarno zatvaranje defekta dovelo bi do povećanja intraabdominalnog tlaka iznad fizioloških vrijednosti i nastanka tzv. abdominalnog compartment sindroma. U takvim situacijama zbog smanjenog venskog povrata krvi u desno srce smanjuje se srčani minutni volumen, nastaje renalna i mezenterijalna ishemija te posljedično oligurija/anurija te ishemija, nekroza i perforacija crijeva (19). Ukoliko postoji viscero-abdominalna disproporcija i defekt nije moguće primarno zatvoriti bez opasnosti nastanka komplikacija abdominalnog compartmenta, defekt se zatvara odgođeno, uz postupnu redukciju evisceriranog crijeva. To je moguće učiniti na dva načina: 1.) pomoću ušivanja listova teflona za rubove fascijalnog defekta s mobilizacijom režnjeva kože preko teflonskog protetskog materijala (tzv. tehnika po Schusteru) ili 2.) korištenjem prozirne silastičke vrećice s prstenom koji se postavlja na bazu defekta. U oba slučaja, nakon redukcije ekstraabdominalnog sadržaja slijedi definitivno zatvaranje trbušne stijenke (5, 16, 19).

Temelj postoperacijskog liječenja je pravovremena uspostava i postupno povećanje enteralnog hranjenja do punih obroka s ciljem održavanja normalnog rasta i razvoja te sprječavanja komplikacija povezanih s dugoročnom parenteralnom prehranom. U većine

bolesnika s jednostavnim gastroshizama i nekompliciranim kliničkim tijekom s enteralnim hranjenjem započinje se oko 14. postoperacijskog dana (32). Odluka o početku enteralnog unosa temelji se na kliničkoj procjeni (abdominalna distenzija, volumen i izgled želučanog sadržaja, uspostava peristaltike i evakuacije crijevnog sadržaja itd.), a zbog pridruženog dismotiliteta crijeva i gastroezofagealnog refluksa najčešće se započinje kontinuiranim enteralnim hranjenjem (33).

Prognoza

Trajanje hospitalizacije u bolesnika s jednostavnom gastroshizom u prosjeku iznosi oko četiri tjedna (34). Komplicirani klinički tijek ima novorođenčad s kompleksnim oblikom gastroshize; mnogi zahtijevaju dodatnu operaciju zbog pridružene anomalije crijeva (npr. zbog intestinalne atrezije i stenoze), a oni koji su rođeni s osobito teškom upalnom ozljedom crijeva, kao i bolesnici u kojih je ozljeda crijeva nastala sekundarno zbog volvulusa ili nekrotizirajućeg enterokolitisa završava s izrazito smanjenom dužinom preostalog crijeva (sindrom kratkog crijeva). Dugoročna parenteralna prehrana i uz nju vezane komplikacije (bakterijemija i bolest jetre) uzrok su prolongiranoj hospitalizaciji i visokim troškovima liječenja ovih bolesnika (32).

Suvremene metode liječenja doprinjele su porastu preživljenja bolesnika s gastroshizom koje je danas veće od 90% (35). Ishodi bolesnika s jednostavnom gastroshizom uključujući i neurorazvojni ishod, ne razlikuju se od dobno i gestacijski uparenih kontrola (36-38). Uz napredne metode liječenja zatajenja crijeva, ishodi su bolji i u bolesnika s kompleksnim gastroshizama; preživljenje bolesnika je sve veće, potrebe za transplantacijom organa (jetra i crijevo) sve manje, ali perzistira značajna dugoročna ovisnost o parenteralnoj prehrani (39).

Oko 25% bolesnika sa gastroshizom zahtijeva operaciju nakon novorođenačkog razdoblja, najčešće zbog opstrukcije crijeva i ileusa tijekom prve godine života (40).

4. CILJ RADA

Cilj ovog rada je ispitati kratkoročne ishode u bolesnika liječenih zbog gastroshize.

5. ISPITANICI I METODE

Ovo retrospektivno istraživanje obuhvatilo je sve bolesnike liječene zbog gastroshize u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu i Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb u periodu od svibnja 2007. godine do svibnja 2017. god. Zavod za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju je regionalni i nacionalni centar četvrte razine u kojemu se liječi većina novorođenčadi s kongenitalnim malformacijama rođena u Republici Hrvatskoj.

Iz medicinske dokumentacije izdvojili smo osnovne perinatalne i demografske podatke te kliničke karakteristike bolesnika (dob majke, spol, datum i sat rođenja, mjesto rođenja, prenatalna dijagnoza, gestacijska dob, rodna masa, zastoj fetalnog rasta na temelju rodne mase <10.p. za gestaciju, Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, SNAP-II zbroj [Score for Neonatal Acute Physiology; mjera težine bolesti izračunata na temelju šest fizioloških parametara tijekom prvih 12 sati od primitka u bolnicu: najniža tjelesna temperatura, najniži krvni tlak, pO_2/FiO_2 , najniži serumski pH, konvulzije i diureza], način dovršenja poroda, pridružene anomalije). Gastroshize smo kategorizirali na temelju stanja gastrointestinalnog trakta kod poroda: u slučaju atrezije, prenatalnog volvulusa, perforacije ili nekroze crijeva gastroshiza je označena kao kompleksna. Ostale su označene kao jednostavne gastroshize. Bolesnici su operirani bilo primarnim zatvaranjem defekta ili sekundarno, nakon postavljanja zakrpe od umjetnog materijala. Bilježili smo broj operacija i komplikacije nastale tijekom liječenja (nekroza i perforacija crijeva, ileus, infekcija, kolestaza).

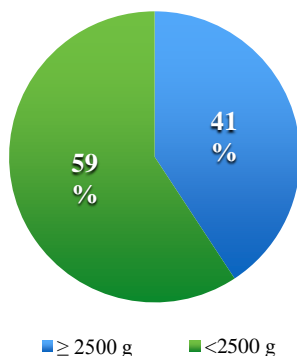
Usporedili smo karakteristike bolesnika s kompleksnim i jednostavnim gastroshizama. Ishodi bolesnika uključili su vrijeme do uspostave potpunog enteralnog unosa (tj. kompletne obustave parenteralne prehrane), duljinu mehaničke ventilacije, duljinu boravka u bolnici i smrtnost do otpusta iz bolnice. Zbog retrospektivne naravi istraživanja podaci nisu bili dostupni za sve bolesnike.

Općenite karakteristike promatrane skupine prikazane su običajenom deskriptivnom statistikom. U analizi razlika između skupina ispitanika i povezanosti ispitivanih obilježja primijenjene su bivarijatne statističke metode (Fisher exact test, *t* test). *P* vrijednosti <0,05 su smatrane statistički značajnima.

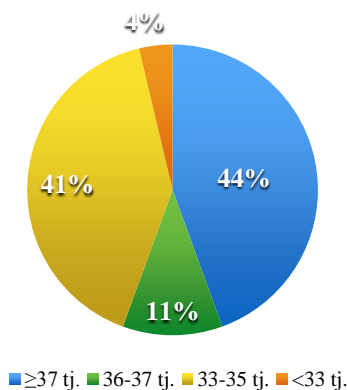
6. REZULTATI

U desetogodišnjem razdoblju od 1. svibnja 2007. god. do 1. svibnja 2017. god. u KBC-u Zagreb liječeno je 31 novorođenčadi s gastroshizom. Medicinska dokumentacija je bila dostupna za njih 27 (87%). Sva četiri bolesnika za koje medicinska dokumentacija nije bila dostupna su preživjela. Bilo je 15 (55,6%) muških i 12 (44,4%) ženskih bolesnika prosječne gestacijske dobi 35,7 (\pm 1,8) tjedana i prosječne rodne mase 2362 (\pm 389) g. Petnaest novorođenčadi (55,6%) je rođeno prije navršenog 37. tjedna trudnoće, a zastoj u fetalnom rastu je bio prisutan u njih 11 (40,7%). Prosjek SNAP-II zbroja je bio 24,7 (\pm 16,2). Zastupljenost rodne mase (<2500 g vs. \geq 2500 g), gestacijske dobi (\geq 37 tj., 36-37 tj., 33-35 tj., <33 tj.) i SNAP-II zbroja (0-5, 6-16, 17-28, >28) među ispitanicima prikazano je grafički na slikama 1., 2. i 3. (Slika 1, Slika 2, Slika 3).

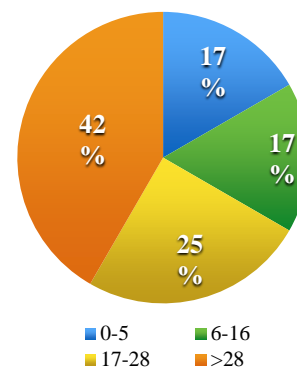
Zastupljenost bolesnika s malom rodnom masom



Zastupljenost bolesnika prema gestacijskoj dobi



SNAP-II zbroj



Carskim rezom je rođeno 15 (55,6%) bolesnika, dvoje (7,4%) je imalo Apgar zbroj manji od 7. Majke su u prosjeku imale 22 ($\pm 4,7$) godine. U 20 (80%; n=25) bolesnika dijagnoza je postavljena prije poroda, a medijan gestacijske dobi prilikom postavljanja dijagnoze je iznosio 20,5 (8-37) tjedana. Svih dvadesetoro prenatalno prepoznatih bolesnika rođeno je planiranim porodom u zagrebačkim rodilištima druge i treće razine. Troje (11,1%) je bolesnika rođeno izvan Zagreba. U periodu od 20-8 sati rođeno je 8 (29,6%) bolesnika.

Gastroshiza je kao izolirana anomalija bila prisutna u 25 (92,6%) bolesnika. Samo su dva (7,4%) bolesnika uz gastroshizu imala pridružene ekstraintestinalne anomalije: u jednog hipospadija, obostrana blaga hidronefroza 1. stupnja i polisplenija, a u drugog dvostruki žučnjak. Kriptorhizam je imalo 7 (77,8%) od 9 muških bolesnika, za 6 podaci nisu bili dostupni. U desetero (37%) bolesnika nađeno je 15 pridruženih intestinalnih anomalija: u 6 (22,2%) atrezija crijeva, u 7 (26%) mikrokolon, u jednog stenoza jejunuma i u jednog Meckelov divertikul. S ishemijom i/ili nekrozom crijeva rođeno je 5 (18,5%) bolesnika, a jedna je imao dodatno i perforaciju crijeva. Pored crijeva, prolaps je u jednog bolesnika uključivao i veći dio jetre, a u tri bolesnice ovarije s jajovodima.

Svi su bolesnici operirani neposredno po dolasku, a medijan dobi prilikom operacije iznosio je 3,4 (2-11; n=24) sati. Defekt prednje trbušne stijenke primarno je zatvoren u 8 (29,6%) novorođenčadi, a u 19 (70,4%) je za zatvaranje upotrijebljena zakrpa. Tijekom inicijalnog zatvaranja defekta resekcija crijeva s formiranjem stome je učinjena u 6 (22,2%) bolesnika. Do kraja hospitalizacije samo je 5 bolesnika operirano jedanput. Reoperirano je njih 22 (81,5%): 8 bolesnika je imalo 1 reoperaciju, četvero 2 reoperacije, četvero 3 reoperacije, dvoje 4 reoperacije, jedan 5 reoperacija, dvoje 6 reoperacija, a bolesnik s evisceriranom jetrom reoperiran je 7 puta u svrhu redukcije zakrpe.

Razlozi ponovnih operacija bili su: ileus (n=25), redukcija/odstranjenje zakrpe (n=15), uspostava kontinuiteta crijeva (n=11), perforacija crijeva (n=3), apsces na mjestu zatvaranja crijevne stome (n=1), nekroza stome (n=1), nekroza crijeva bez perforacije (n=1), dehiscijencija kožnih šavi (n=1), neoanastomoza crijeva zbog opstrukcije (n=1) i formiranje stome (n=1).

18 (66,7%) bolesnika imalo je dokazanu sepsu (57 pozitivnih hemokultura), a u jednog je trebalo odstraniti mikotični tromb iz desnog atrija kako bi se postigla sterilizacija hemokultura.

Preživjelo je 26 (96,3%) bolesnika. Među preživjelim prosječno vrijeme mehaničke ventilacije iznosilo je 267 (\pm 472) sati, potpune parenteralne prehrane 44,7 (\pm 39,6) dana, a duljina boravka u bolnici 168,5 (\pm 151,6) dana. Medijan dobi do uspostave potpunog enteralnog hranjenja iznosio je 51 (19-448; n=23) dan; u dvoje djece nije uspostavljen potpuni enteralni unos (1 otpušten kući s parenteralnom prehranom, 1 umro tijekom hospitalizacije), a za dvoje nedostaju podaci. Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika

	N	n	
GD (tj.)	27	-	35,7± 1,8
SC	27	15	(55,6%)
RM (g)	27	-	2362 ± 389
RM <10.p.	27	11	(40,7%)
Muški spol	27	15	(55,6%)
Apgar <7 u 5. min	27	2	(7,4%)
Primarno zatvaranje	27	8	(29,6%)
Kompleksna gastroshiza	27	8	(29,6%)
Crijevne komplikacije			
atrezija	27	6	(22,2%)
nekroza	27	5	(18,5%)
perforacija	27	1	(3,7%)
Broj reoperacija			
0	27	5	(18,5%)
1	27	8	(29,6%)
≥2	27	14	(51,9%)
Sepsa (pozitivne HK)	27	18	(66,7%)
Kolestaza	27	17	(63%)
VPEU (d)*	23	-	51 (19-448)
MV (d)**	24	-	3,5 (0,6-88)
Hospitalizacija (d)	27	-	106 (25-470)
Smrtni ishod	27	1	3,7%

*nedostaju podaci (n=2), smrtni ishod (n=1), otpušten s djelomičnom parenteralnom terapijom (n=1) **smrtni ishod (n=1), nedostaju podaci (n=2). Rezultati su prikazani kao medijan (raspon) ili broj (%). Kratice: RM, rodna masa; VPEU, vrijeme do potpunog enteralnog unosa; MV, mehanička ventilacija; HK, hemokultura; d, dani.

Prilikom otpusta iz bolnice 3 bolesnika nije imalo uspostavljen kontinuitet crijeva (stoma), 4 se hranilo isključivo sondom, 1 djelomično sondom, 17 elementarnim ili semielementarnim mliječnim pripravkom (5 elementarna, 11 semielementarna, 1 kombinirana elementarna/semielementarna), a 1 je bolesnik uz elementarnu prehranu otpušten s djelomičnom parenteralnom prehranom.

Usporedili smo kliničke karakteristike bolesnika s jednostavnim i kompleksnim gastroshizama (Tablica 2). Prosjek gestacijske dobi je bio značajno manji u bolesnika s kompleksnim gastroshizama, a među njima je bilo i značajno više onih rođenih sa zastojem rasta. Među skupinama ispitanika nije bilo razlike u trajanju mehaničke ventilacije. Iako je liječenje trajalo dulje u bolesnika s kompleksnim gastroshizama, ono nije doseglo statističku značajnost. Značajnim se izdvojilo vrijeme do uspostave potpunog enteralnog unosa koje je bilo dulje u skupini bolesnika s kompleksnim oblikom anomalije, kao i broj intestinalnih reoperacija u istoj skupini bolesnika.

Tablica 2. Usporedba bolesnika s jednostavnim i kompleksnim tipom gastroshize

	jednostavne gastroshize (n=19)			kompleksne gastroshize (n=8)			P
	N	n		N	n		
GD (tj.)	19	-	36,4 ± 1,3	8	-	34,9 ± 2,2	0,042
SC	19	7	(37%)	8	5	(63%)	0,398
RM (g)	19	-	2362 ± 389	8	-	2359 ± 514	0,979
RM <10.p.	19	11	(58%)	8	0	(0%)	0,008
Muški spol	19	11	(58%)	8	4	(50%)	1,000
Apgar <7 u 5. min	19	2	(11%)	8	0	(0%)	1,000
Primarno zatvaranje	19	4	(21%)	8	4	(50%)	0,183
Broj reoperacija ≥2	19	7	(37%)	8	7	(88%)	0,033
Sepsa (pozitivne HK)	19	11	(58%)	8	7	(88%)	0,201
VPEU (d)	17*	-	43 (19-448)	6**	-	181 (28-439)	0,027
MV (d)	18 [#]	-	3,5 (0,9-44)	6**	-	3,4 (0,6-88)	0,372
Hospitalizacija (d)	19	-	76 (25-470)	7 ^{##}	-	196 (36-456)	0,084
Smrtni ishod	19	0	(0%)	8	1	(13%)	0,293

*otpušten s djelomičnom parenteralnom (n=1), nedostaju podaci (n=1) ** smrtni ishod (n=1), nedostaju podaci (n=1) [#] nedostaju podaci ^{##} smrtni ishod (n=1). Rezultati su prikazani kao prosjek (standardna devijacija) ili medijan (raspon) / broj (%). Kratice: GD, gestacijska dob; RM, rodna masa; VPEU, vrijeme do potpunog enteralnog unosa; MV, mehanička ventilacija; HK, hemokultura; g, grami; tj, tjedni; d, dani.

U ispitivanju utjecaja demografskih i kliničkih karakteristika preživjelih bolesnika na duljinu hospitalizacije značajnost se pokazala u slučajevima većeg broja reoperacija i postojanja sepse (Tablica 3).

Tablica 3. Demografske i kliničke karakteristike preživjelih bolesnika bolesnika i njihov utjecaj na duljinu hospitalizacije

	N (%)	Medijan boravka u bolnici (d)	P
Spol			0,181
M	15 (58)	106 (40-456)	
Ž	11 (42)	196 (25-470)	
RM <10.p.			0,109
da	11 (42)	65 (25-470)	
ne	15 (58)	129 (36-460)	
Porod			0,629
vaginalni	12 (46)	99 (36-456)	
carski rez	14 (54)	116 (25-470)	
GD <37 tj.			0,141
da	14 (54)	126,5 (25-460)	
ne	12 (46)	69,5 (36-470)	
Primarno zatvaranje			0,668
da	8 (31)	153 (25-456)	
ne	18 (69)	99 (36-470)	
SNAP-II <28			0,5988
da	12 (46)	84 (40-456)	
ne	14 (54)	116 (25-470)	
Jednostavne gastroshize			0,084
da	19 (73)	76 (25-470)	
ne	7 (27)	196 (36-456)	
Dob u vrijeme operacije <180 min			0,379
da	8 (31)	117 (36-352)	

	N (%)	Medijan boravka u bolnici (d)	P
ne	18 (69)	99 (25-470)	
Broj reoperacija			
≥2	13 (50)	237 (92-470)	0,0001
<2	13 (50)	50 (25-124)	
Kateter sepsa			0,0078
da	17 (65)	185 (46-470)	
ne	9 (35)	48 (25-124)	

Rezultati su prikazani kao medijan (raspon) / broj (%). Kratice: M, muški; Ž, ženski; RM, rodna masa; GD, gestacijska dob; tj, tjedni; d, dani.

7. RASPRAVA

Incidencija gastroshize u Republici Hrvatskoj nije poznata. Ekstrapoliranjem podataka o incidenciji u drugim dijelovima svijeta (0,7-3/10.000 živorođenih) na našu zemlju, u RH bi se godišnje trebalo roditi oko 2,8-12 bolesnika. S obzirom na broj liječenih bolesnika tijekom desetogodišnjeg perioda u KBC-u Zagreb (31 bolesnik), može se zaključiti da je KBC Zagreb ustanova koja liječi više od trećine (42%) ukupno rođenih bolesnika s gastroshizom godišnje što se uklapa u dosadašnja saznanja o KBC-u Zagreb kao najvećem nacionalnom referalnom centru za liječenje novorođenčadi s kongenitalnim malformacijama (41). Naše istraživanje se nije bavilo fenomenom prostornog i vremenskog klasteriranja bolesnika s gastroshizom koje je primijećeno u nekim inozemnim istraživanjima.

Praćene prenatalne varijable potvrdile su ranije uočene karakteristike: mlađu životnu dob majke, prematuritet i zastoje u fetalnom rastu. Potvrdilo se da gastroshiza, za razliku od drugog najčešćeg defekta u zatvaranju abdominalnog zida (omfalokela) ima malu učestalost pridruženih anomalija.

Učestalost jednostavnih i kompleksnih gastroshiza također se nije značajnije razlikovala od iskustava drugih. Kao što su to pokazala i druga istraživanja, karakteristike bolesnika s

kompleksnim gastroshizama, njihov klinički tijek i ishodi značajno se razlikuju u odnosu na one s jednostavnim oblikom (42). I naše je istraživanje potvrdilo da se bolesnici s kompleksnim gastroshizama rađaju nezreliji (manje gestacijske dobi), da im je rodna masa češće ispod 10.p. za gestaciju, da imaju veći broj reoperacija i zahtijevaju značajno duže vrijeme za postizanje potpunog enteralnog unosa u odnosu na bolesnike s jednostavnim gastroshizama. Iako je i trajanje hospitalizacije u bolesnika s kompleksnim gastroshizama dulje, to se vjerojatno zbog malog broja slučajeva nije pokazalo statistički značajnim.

Preživljenje naših bolesnika od 93,6% (26 od 27 bolesnika) tj. 96,8% (ukoliko uključimo i bolesnike kojima medicinska dokumentacija nije bila dostupna) u skladu je s rezultatima drugih centara koji redom u 21. stoljeću bilježe preživljenje iznad 90%. Ipak, vrijeme do uspostave potpunog enteralnog unosa i vrijeme trajanja hospitalizacije u našoj kohorti bolesnika značajno je duže. U analizi čimbenika koji utječu na duljinu hospitalizacije kao značajni su se izdvojili broj reoperacija i postojanje sepse. Do otpusta kući samo je 5 (18,5%) bolesnika operirano jednom. Složena narav crijevne patologije, kirurški pristup (odgođeno zatvaranje upotrebom zakrpa od umjetnog materijala) i sklonost stvaranju priraslica vjerojatni su nezavisni faktori koji utječu na veliku potrebu za reoperacijama. Ujedno je i učestalost septičkih epizoda (mikrobiološki pozitivne hemokulture), kao čimbenika koji se pokazao značajnim u produljenju hospitalizacije, bila značajno češća u bolesnika s većim brojem reoperacija (13/14 u bolesnika s ≥ 2 reoperacije vs. 5/13 u bolesnika s < 2 reoperacije; $P=0,004$). Na duljinu hospitalizacije sigurno je utjecala i ustaljena praksa naše Klinike kojom se svaki bolesnik nastoji prevesti na potpuni enteralni unos tijekom boravka u bolnici. Od 26 preživjelih bolesnika samo je jedno dijete otpušteno kući na djelomičnoj parenteralnoj prehrani, dok je potpuni enteralni unos uspostavljen u njih 25 (96,2%) (medijan dobi 51 dan), uključujući tri od ukupno četiri bolesnika sa sindromom kratkog crijeva. Ujedno je samo pet (18,5%) bolesnika prilikom otpusta iz bolnice hranjeno sondom (jedan od njih djelomično).

Sedamnaest (63%) je bolesnika tijekom liječenja razvilo kolestazu kao izravnu komplikaciju sistemnih infekcija i/ili dugotrajne parenteralne terapije. Većina je bila blage naravi pa je prilikom otpusta iz bolnice terapiju ursodeoksikolnom kiselinom zahtijevalo njih 6 (22,2%). Troje bolesnika pri otpustu iz bolnice nije imalo uspostavljen kontinuitet probavne cijevi, a 18 (69%) ih je otpušteno na elementarnom ili semielementarnom mliječnom pripravku što posredno govori kako svi oni i nakon primarne hospitalizacije zahtijevaju stalnu skrb i praćenje do uspostave konačnog zdravlja koje se u značajnog broja ovih bolesnika očekuje u doglednom vremenu.

Ne čudi da su bolesnici s kompleksnim gastroshizama dulje liječeni i da im je trebalo značajno dulje vrijeme do uspostave potpunog enteralnog unosa. Ovdje treba napomenuti da se baš iz ove skupine bolesnika u svijetu regrutira najveći broj onih s kućnom parenteralnom prehranom i transplantacijom crijeva. Naš je stav da i po cijenu nešto slabijeg tjelesnog prirasta forsiramo prelazak na potpunu enteralnu prehranu što je ranije moguće eliminirajući na taj način veću učestalost kateter sepsi i kronične jetrene bolesti.

8. ZAKLJUČAK

Gastroshiza je česta kongenitalna anomalija prednjeg trbušnog zida s nerijetkim pridruženim anomalijama probavne cijevi koje su često izravna posljedica uskog defekta i crijeva koje duže boravi u amnijskoj tekućini za što razvojno nije pripremljeno. Preživljenje je izvrsno, ali su i učestalost reoperacija, potreba za dugom parenteralnom prehranom i komplikacije takvog liječenja značajno velike. Većina bolesnika i nakon otpusta kući zahtijeva multidisciplinarno praćenje i liječenje do konačnog ozdravljenja.

9. ZAHVALE

Neizmjernu zahvalnost dugujem svojoj mentorici doc.dr.sc Ruži Grizelj za ukazano povjerenje, strpljenje, požrtvornost, trud i vodstvo prilikom pripreme ovog diplomskog rada. Također, veliko hvala mom nenadanom, ali veoma dragom prijatelju Tomislavu Čaleti dr.med., za veliki angažman i pomoć. Bez tebe bio bih izgubljen.

Zahvala mojim vjernim prijateljima na podršci.

Naposlijetku, najiskrenije i najveće hvala mojoj obitelji. Za sve.

10. LITERATURA

1. Wright NJ, Zani A, Ade-Ajayi N. Epidemiology, management and outcome of gastroschisis in Sub-Saharan Africa: results of an international survey. *Afr J Paediatr Surg* 2015;12:1–6.
2. Payne NR, Simonton SC, Olsen S, Arnesen MA, Pflieger KM. Growth restriction in gastroschisis: quantification of its severity and exploration of a placental cause. *BMC Pediatr* 2011;11:90.
3. Rattana-Arpa S, Lapmahapaisan S, Siriussawakul A. Perioperative glycaemic control for preterm infant with transient neonatal hyperglycaemia and gastroschisis. *BMC Res Notes* 2016;9:140.
4. Kirby RS, Marshall J, Tanner JP, Salemi JL, Feldkamp ML, Marengo L, et al. Prevalence and correlates of gastroschisis in 15 States, 1995 to 2005. *Obstet Gynecol* 2013;122:275–281.

5. Miranda da Silva Alves F, Miranda ME, de Aguiar MJ, Bouzada Viana MC. Nutritional management and postoperative prognosis of newborns submitted to primary surgical repair of gastroschisis. *J Pediatr (Rio J)* 2016;92:268-275.
6. Yazdi MM, Mitchell AA, Werler MM. Maternal genitourinary infections and the risk of gastroschisis. *Am J Epidemiol* 2014;180:518-525.
7. Overcash RT, DeUgarte DA, Stephenson ML, Gutkin RM, Norton ME, Parmar S, et al. Factors associated with gastroschisis outcomes. *Obstet Gynecol* 2014;124:551-557.
8. Yazdi MM, Werler MM, Anderka M, Langlois PH, Vieira VM. Spatial analysis of gastroschisis in Massachusetts and Texas. *Ann Epidemiol* 2015;25:7–14.
9. Yazdi MM, Werler MM, Feldkamp ML, Shaw GM, Mosley BS, Vieira VM, et al. Spatial analysis of gastroschisis in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103:544-553.
10. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE, Martínez-Frías ML, Bermejo E, Marengo L, et al. Gastroschisis and associated defects: an international study. *Am J Med Genet A* 2007;143A:660-671.
11. Carnaghan H, Roberts T, Savery D, Norris FC, McCann CJ, Copp AJ, et al. Novel exomphalos genetic mouse model: the importance of accurate phenotypic classification. *J Pediatr Surg* 2013;48:2036-2042.
12. Ionescu S, Mocanu M, Andrei B, Bunea B, Carstoveanu C, Gurita A, et al. Differential diagnosis of abdominal wall defects - omphalocele versus gastroschisis. *Chirurgia (Bucur)* 2014;109:7-14.

13. Getz KD, Anderka MT, Werler MM, Case AP. Short interpregnancy interval and gastroschisis risk in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:714–720.
14. Sparks TN, Shaffer BL, Page J, Caughey AB. Gastroschisis: mortality risks with each additional week of expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:66.e1-66.e7.
15. Hombalkar NN, Rafe A, Prakash GD. Left-sided gastroschisis with caecal agenesis: a rare case report. *Afr J Paediatr Surg* 2015;12:74-75.
16. Chesley PM, Ledbetter DJ, Meehan JJ, Oron AP, Javid PJ. Contemporary trends in the use of primary repair for gastroschisis in surgical infants. *Am J Surg* 2015;209:901-905;discussion 905-906.
17. Root ED, Meyer RE, Emch ME. Evidence of localized clustering of gastroschisis births in North Carolina, 1999–2004. *Soc Sci Med* 2009;68:1361-1367.
18. Waller SA, Paul K, Peterson SE, Hitti JE. Agricultural-related chemical exposures, season of conception, and risk of gastroschisis in Washington State. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:241.e1-241.e6.
19. Ionescu S, Andrei B, Tirlea S, Bunea B, Licsandru E, Cirstoveanu C, et al. Considerations on gastroschisis repair. *Chirurgia (Bucur)* 2013;108:509-515.
20. Abdullah F, Arnold MA, Nabaweesi R, Fischer AC, Colombani PM, Anderson KD, et al. Gastroschisis in the United States 1988–2003: analysis and risk categorization of 4344 patients. *J Perinatol* 2007;27:50-55.

21. Méndez- Martínez S, García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, García-Cano E, Montiel-Jarquín Á. Surgical complications of simple and complex gastroschisis in newborn. *Eur J Gen Med* 2016;13:88-93.
22. Eurocat. Eurocat: European surveillance of congenital anomalies. 2015. Dostupno na: <http://www.eurocat-network.eu/prenatalscreeninganddiagnosis/prenataldetection%28pd%29rates>. [27.12.2015].
23. Soares H, Silva A, Rocha G, Pissarra S, Correia-Pinto J, Guimaraes H. Gastroschisis: preterm or term delivery? *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2010;65:139–142.
24. Segel SY, Marder SJ, Parry S, Macones GA. Fetal abdominal wall defects and mode of delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2001;98:867-873.
25. Boutros J, Regier M, Skarsgard ED; Canadian Pediatric Surgery Network. Is timing everything? The influence of gestational age, birth weight, route, and intent of delivery on outcome in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2009;44:912-917.
26. Salihu HM, Emusu D, Aliyu ZY, Pierre-Louis BJ, Druschel CM, Kirby RS. Mode of delivery and neonatal survival of infants with isolated gastroschisis. *Obstet Gynecol* 2004;104:678-683.
27. Grant NH, Dorling J, Thornton JG. Elective preterm birth for fetal gastroschisis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009394.
28. Cain MA, Salemi JL, Paul Tanner J, Mogos MF, Kirby RS, Whiteman VE et al. Perinatal outcomes and hospital costs in gastroschisis based on gestational age at delivery. *Obstet Gynecol* 2014;124:543-550.

29. Ergün O, Barksdale E, Ergün FS, Prosen T, Qureshi FG, Reblock KR et al. The timing of delivery of infants with gastroschisis influences outcome. *J Pediatr Surg* 2005;40:424-428.
30. Al-Kaff A, MacDonald SC, Kent N, Burrows J, Skarsgard ED, Hutcheon JA, et al. Delivery planning for pregnancies with gastroschisis: findings from a prospective national registry. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:557.e1-8.
31. Skarsgard ED, Claydon J, Bouchard S, Kim PC, Lee SK, Laberge JM, et al. Canadian Pediatric Surgical Network: a population-based pediatric surgery network and database for analyzing surgical birth defects. The first 100 cases of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2008;43:30-34.
32. Aljahdali A, Mohajerani N, Skarsgard ED; Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet). Effect of timing of enteral feeding on outcome in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2013;48:971-976.
33. Jadcherla SR, Gupta A, Stoner E, Fernandez S, Caniano D, Rudolph CD. Neuromotor markers of esophageal motility in feeding intolerant infants with gastroschisis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:158-164.
34. Kunz SN, Tieder JS, Whitlock K, Jackson JC, Avansino JR. Primary fascial closure versus staged closure with silo in patients with gastroschisis: a meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2013;48:845-857.
35. Lusk LA, Brown EG, Overcash RT, Grogan TR, Keller RL, Kim JH, et al. Multi-institutional practice patterns and outcomes in uncomplicated gastroschisis: a report from the University of California Fetal Consortium (UCfC). *J Pediatr Surg* 2014;49:1782–1786.

36. Gorra AS, Needelman H, Azarow KS, Roberts HJ, Jackson BJ, Cusick RA. Long-term neurodevelopmental outcomes in children born with gastroschisis: the tiebreaker. *J Pediatr Surg* 2012;47:125-129.
37. Minutillo C, Rao SC, Pirie S, McMichael J, Dickinson JE. Growth and developmental outcomes of infants with gastroschisis at one year of age: a retrospective study. *J Pediatr Surg* 2013;48:1688-1696.
38. van Manen M, Hendson L, Wiley M, Evans M, Taghaddos S, Dinu I. Early childhood outcomes of infants born with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2013;48:1682-1687.
39. Emil S, Canvasser N, Chen T, Friederich E, Su W. Contemporary 2-year outcomes of complex gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2012;47:1521-1528.
40. Friedmacher F, Hock A, Castellani C, Avian A, Höllwarth ME. Gastroschisis-related complications requiring further surgical interventions. *Pediatr Surg Int* 2014;30:615-620.
41. Grizelj R, Bojanić K, Vuković J, Novak M, Rodin U, Čorić T, et al. Epidemiology and Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia in Croatia: A Population-Based Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016;30:336-345.
42. Lap C, Brizot ML, Pistorius LR, Kramer WL, Teeuwen IB, Eijkemans MJ, et al. Outcome of isolated gastroschisis; an international study, systematic review and meta-analysis. *Early Hum Develop* 2016;103:209-218.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 21.10.1992. u Zagrebu. Gimnazijsko obrazovanje stječem u zagrebačkoj I. gimnaziji. Medicinski fakultet u Zagrebu upisujem 2011. godine. Tokom studija dobitnik sam Dekanove nagrade za nauspješnijeg studenta u 2013./2014. godini. Također, iste godine dobitnik sam stipendije grada Zagreba za najuspješnijeg studenta. 2016. godine odrađujem ljetnu praksu u Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf u Njemačkoj. Tijekom studija demonstrator sam na katedri Interne medicine (Klinička propedeutika).

Diplomirat ću u srpnju 2017.