# Rane komplikacije liječenja novorođenčadi s prirođenom dijafragmalnom kilom

**Pritišanac, Ena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:071558

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**




*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository








SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ena Pritišanac

# Rane komplikacije liječenja novorođenčadi s prirođenom dijafragmalnom kilom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za dječju kirurgiju KBC „Rebro“ pod vodstvom prof.dr.sc. Tomislava Luetića i predan je naocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## Popis korištenih kratica:

**PDK-** prirođena dijafragmalna kila

**APGAR indeks-** indeks vitalnosti novorođenčeta po porodu po Apgarovoj

**RTG-** rentgenogram

**paCO2-** parcijalni arterijski tlak ugljičnog dioksida

**paO2-** parcijalni arterijski tlak kisika

**HCO3-** bikarbonatni ion

**BE-** višak baza (eng. base excess)

**PVR-** plućna vaskularna rezistencija

**SVR-** sistemska vaskularna rezistencija

**VEGF-** vaskularni endotelni čimbenik rasta

**TR-** trikuspidalna regurgitacija

**iNO-** inhalacije dušikova monoksida

**SIMV-** simultana intermitentna mehanička ventilacija

**MRSA-** meticilin rezistentni Staphylococcus aureus

**Sadržaj**


SAŽETAK ..... i

SUMMARY ..... ii

1. OSNOVNE KARAKTERISTIKE PRIROĐENE DIJAFRAGMALNE KILE ..... 1

1.1. Uvod ..... 1

1.2. Embriološka podloga bolesti ..... 2

1.3. Anatomske karakteristike defekta dijafragme ..... 2

1.4. Stanja pridružena PDK ..... 4

2. KARAKTERISTIKE DIJAFRAGMALNE KILE S KLINIČKOG ASPEKTA ..... 6

2.1. Patofiziologija hipoplazije pluća u sklopu PDK ..... 6

2.2. Epidemiologija PDK i tipična klinička slika ..... 6

2.3. Postavljanje dijagnoze i diferencijalna dijagnoza ..... 8

2.4. Diferencijalna dijagnoza ..... 9

3. ZBRINJAVANJE NOVOROĐENČETA S PDK ..... 10

3.1. Promjena protokola liječenja s hitne kirurške intervencije na predoperativno zbrinjavanje ..... 10

3.2. Inicijalno zbrinjavanje novorođenčeta s PDK ..... 11

3.3. Mehanička ventilacija novorođenčeta s PDK ..... 12

3.4. Izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO) ..... 13

4. PERZISTIRAJUĆA PLUĆNA HIPERTENZIJA KAO KOMPLIKACIJA PDK ..... 16

4.1. Fiziologija fetalnog, tranzitornog i adultnog obrasca cirkulacije krvi ..... 16

4.2. Patofiziologija PPHN ..... 17

4.3. Nerazvijenost plućnog krvožilja kao uzrok PPHN u PDK ..... 17

4.4. Klinička slika i dijagnostičke pretrage ..... 18

4.5. Postavljanje dijagnoze PPHN ehokardiografijom ..... 19

4.6. Diferencijalna dijagnoza ..... 20

4.7. Liječenje PPHN ..... 20

6.7.1. Standardne potporne mjere ..... 21

4.7.2. Dodatna terapija kod teških PPHN ..... 24

4.7.2.1. Terapija iNO u novorođenčeta s PDK i PPHN ..... 24
4.7.2.2. ECMO potpora kod PPHN ..... 26
4.7.2.3. Drugi vazodilatacijski lijekovi ..... 26
4.8. Ishod liječenja ..... 27
4.9. Kongenitalna srčana bolest pridružena PDK ..... 27
**5. OPERATIVNO LIJEČENJE NOVOROĐENČADI S PDK ..... 28**
5.1. Kirurški zahvati ..... 28
5.2. Određivanje vremena za operaciju ..... 28
5.3. Postoperativne komplikacije novorođenčadi s PDK ..... 30
5.3.1. Krvarenje i infekcije ..... 30
5.3.2. Hilotoraks ..... 31
5.3.3. Plućna hipertenzija i funkcija pluća nakon operacije ..... 33
5.3.4. Povratak kile ..... 34
5.3.5. Opstrukcija crijeva ..... 34
5.3.6. Komplikacije vezane uz zakrpu („Patch-related“) ..... 34
5.3.7. Gastrointestinalne komplikacije ..... 35
5.3.8. Pothranjenost ..... 36
5.3.9. Neurološke komplikacije ..... 36
**6. PREŽIVLJENJE, PROGNOZA I PREPORUKE PO OTPUSTU 37**
6.1. Preživljenje novorođenčadi s PDK ..... 37
6.2. Preporuke po otpustu ..... 39
**7. ZAKLJUČAK ..... 41**
**8. ZAHVALE ..... 42**
**10. ŽIVOTOPIS ..... 61**

# SAŽETAK

## Rane komplikacije liječenja novorođenčadi s prirođenom dijafragmalnom kilom

Prirođena dijafragmalna kila (PDK) je razvojni defekt dijafragme koji omogućuje prolaps abdominalnih organa u prsište. Unatoč napretku intenzivne skrbi novorođenčadi rezultati liječenja i u najboljim centrima dosežu stopu preživljenja od svega 50%. Ovakav nezadovoljavajući rezultat pripisuje se upravo komplikacijama same bolesti u ranom novorođenačkom periodu. Najteži rezultat hernijacije abdominalnih organa jest razvitak plućne hipoplazije, zbog čega novorođenče ima povećani rizik razvitka perzistirajuće plućne hipertenzije (PPHN). Ova se komplikacija prezentira se u prva 24h znakovima respiratornog distres sindroma. Kod sumnje na PPHN provodi se probir pulsnom oksimetrijom, a definitivna dijagnoza postavlja se pomoću ultrazvuka srca. Liječenje perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčeta uključuje osnovnu potpornu terapiju kardiorespiratornog sustava volumenom, inotropnim lijekovima i kisikom te korekciju acidoze, a u liječenje se po potrebi uključuju i dodatne mjere kao što su vazodilatacijski lijekovi i potpora izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (ECMO). Novi protokol liječenja PDK temelji se na preoperativnoj stabilizaciji plućne hipertenzije te poštednoj mehaničkoj ventilaciji malim volumenima, visokom frekvencijom i reduciranim vršnim tlakom radi sprečavanja barotraume pluća. Unatoč velikim očekivanjima od ECMO potpore, novije studije pokazuju da se prednosti korištenja ECMO očituju tek u teškim slučajevima PDK kada su konvencionalne terapijske mogućnosti iscrpljene.Najteža poslijeoperacijska komplikacija jest povratak plućne hipertenzije. Od drugih postoperativnih komplikacija češće se susreće hilotoraks, a temeljni pristup u liječenju jest smanjiti produkciju limfe, drenirati i obliterirati pleuralni prostor, nadoknađivati tekućinu i nutritivne tvari i zbrinjavati disanje.

**KLJUČNE RIJEČI:** prirođena dijafragmalna kila, perzistirajuća plućna hipertenzija, mehanička ventilacija, izvantjelesna membranska oksigenacija, hilotoraks

Ena Pritišanac

# SUMMARY

## Early complications in the treatment of newborns with congenital diaphragmatic hernia

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a developmental defect of the diaphragm that allows abdominal viscera to herniate into thoracic cavity. Despite of the improvements in the intensive neonatal care results of the treatment of this condition remain rather poor with an overall survival rate estimated at 50%. These unsatisfactory results stem from the complications which appear in the early neonatal period. The most difficult outcome of herniation is development of the pulmonary hypoplasia and an increased risk of persistent pulmonary hypertension of newborn (PPHN). This is seen already in the first day of life as newborn shows signs of respiratory distress syndrome. Should CDH be suspected, a screening with pulse oximetry should be conducted and final diagnosis based on findings of echocardiography. Current treatment of the persistent pulmonary hypertension of newborn includes general supportive therapy of cardiorespiratory system with volume, inotropic agents and oxygen as well as treatment of the underlying acidosis. When needed, treatment can also involve supplemental therapy such as vasodilator agents and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). New treatment protocol focuses on preoperative stabilization of pulmonary hypertension and lung protective mechanical ventilation using small volumes, high frequency and low peak inspiratory pressure. Despite high expectations of ECMO support, it has recently been showed that ECMO is of critical importance only in severe cases for which conventional measures remain insufficient. An operation of diaphragmatic defect follows after clinical stabilization. Recurrence of the pulmonary hypertension presents the most difficult postoperative complication. Other postoperative complications include chylothorax, which is best treated with reduction of lymph production, drainage and obliteration of pleural space. In addition, the patient should be supported with fluid, electrolytes and nutrients and respiratory stabilized.

**KEY WORDS:** congenital diaphragmatic hernia, persistent pulmonary hypertension, mechanical ventilation, extracorporeal membrane oxygenation, chylothorax

Ena Pritišanac

# 1. OSNOVNE KARAKTERISTIKE PRIROĐENE DIJAFRAGMALNE KILE

## 1.1. Uvod

Cilj je ovog preglednog članka predočiti dosadašnje spoznaje o prirođenoj dijafragmalnoj kili (u daljnjem tekstu PDK, eng. *congenital diaphragmatic hernia*, CDH) te predstaviti komplikacije s kojima se susreću pedijatri intenzivisti kao i dječji kirurzi prilikom liječenja novorođenčadi s ovim stanjem. Iako se u novijim radovima sve više teži ranoj prenatalnoj dijagnozi ovog životno ugrožavajućeg stanja, ovaj će se rad prvenstveno bazirati na zbrinjavanju novorođenčadi kojoj je dijagnoza postavljena po porodu budući da ona i dalje predstavljaju većinu pacijenata s kojima se kliničari susreću. Naslov upućuje na pregled komplikacija u liječenju, ali naslov bi u nešto optimističnijoj verziji mogao biti i Izazovi u liječenju novorođenčadi s prirođenom dijafragmalnom kilom, budući da ova bolest od prvih članaka o njenom liječenju do danas od kliničara zahtijeva multidisciplinaran pristup i korištenje najsuvremenijih metoda liječenja. U posljednja dva desetljeća protokol zbrinjavanja novorođenčadi s PDK iz temelja se promijenio. Nekadašnje tretiranje PDK kao hitnog kirurškog stanja zamijenio je pristup predoperativne stabilizacije i odgođenog kirurškog liječenja te uvođenje potpore izvantjelesnom membranskom oksigenacijom za pacijente s najtežom kliničkom slikom. Ipak, unatoč napretku intenzivne skrbi novorođenčadi rezultati liječenja i u najboljim centrima dosežu petogodišnju stopu preživljenja od svega 50%. Ovakav nezadovoljavajući rezultat pripisuje se upravo komplikacijama same bolesti kako u ranom novorođenačkom periodu tako i u kasnijem tijeku života ovih pacijenata. Svrha je ovog rada prikazati one komplikacije s kojima se liječnici susreću u novorođenačkom razdoblju. Naglasak će prvenstveno biti stavljen na hipoplaziju pluća i perzistirajuću plućnu hipertenziju kao stanja koja zahtijevaju brzo prepoznavanje i liječenje jer dovode novorođenče u neposrednu životnu opasnost.

## 1.2.Embriološka podloga bolesti

Prirođena dijafragmalna kila (PDK) je razvojni defekt dijafragme koji omogućuje prolaps abdominalnih organa u prsište. Volumen prolabiranih organa može biti malen ili velik do te mjere da sadrži cijelu jetru, slezenu, želudac i crijeva.

Patogeneza PDK još uvijek nije u potpunosti poznata. Glavne teorije obuhvaćaju[1,2]:

1. Poremećaj u zatvaranju pleuroperitonealnog nabora, koji se odvija od 4. do 10. tjedna gestacije.

2. Poremećaj u diferencijaciji mezenhimalnih stanica (preteča miocita koji kasnije formiraju mišićna vlakna dijagfragme) uslijed genetskih ili okolišnih čimbenika koji djeluju u razdoblju formiranja dijafragme i drugih somatskih struktura.

Iako postoje radovi koji opisuju familijarnu pojavu PDK u sklopu autosomno dominantnog, autosomno recesivnog i X vezanog nasljeđivanja, većina se PDK pojavljuje sporadično.[3,4] Među pacijentima s PDK mogu se naći razne kromosomske anomalije (delecije, duplikacije, translokacije) i genske mutacije. Radovi pokazuju da se uglavnom se radi o *de novo* mutacijama gena za normalan razvoj dijafragme.[5,6]

Od okolišnih čimbenika u literaturi se spominje povezanost PDK s manjkom vitamina A te s izloženošću majke talidomidu, antikonvulzivima i kininu[7,8].

## 1.3. Anatomske karakteristike defekta dijafragme

Dijafragmalni defekt najčešće se javlja na posterolateralnom dijelu dijafragme, a hernijacija abdominalnih organa kroz ovaj defekt naziva se još i Bochdalekovom kilom. Osim Bochdalekove poznata je još i prednja retrosternalna ili peristernalna kila (Morgagnijeva kila) te znatno rjeđa centralna dijafragmalna kila.

Hernijacija abdominalnih organa u torakalnu šupljinu najčešće se događa na lijevoj strani (80 do 85% slučajeva), dok se desnostrane kile pronalaze u svega 10-15% slučajeva. Bilateralne kile su izuzetno rijetke svega 2% od ukupne učestalosti PDK.[9]Zasada nema dokaza da strana dijafragmalne kile odlučuje o težini bolesti.[10]

Od prolabiranih organa najčešće se u prsištu nađu tanko i debelo crijevo. Uz njih ljevostrana kila često obuhvaća i želudac, a desnostrana jetru. Jetra se može pronaći i

kod ljevostranih dijafragmalnih kila te je tada povezana s većim stupnjem plućne hipoplazije i težom kliničkom slikom. Nekada prolabirani abdominalni sadržaj može biti prekriven kilnom vrećom, ali u većini slučajeva organi su slobodni.

Osim prekida kontinuiteta dijafragme, moguća su još 2 stanja:

1. EVENTRACIJA DIJAFRAGME:

Kontinuitet dijafragme je očuvan, ali je na jednom dijelu mišićni sloj stanjen uslijed nepotpune muskularizacije. Takav stanjeni dio bude eleviran uslijed pritiska abdominalnih struktura.[11] Osim elevacije, moguće je da uslijed potpunog izostanka muskularizacije, membranozni dio dijafragme bude potisnut zajedno sa abdominalnim sadržajem u torakalnu šupljinu i tvori takozvanu kilnu vreću. Ovaj tip kile naziva se PDK s kilnom vrećom (eng. *sac like CDH*) te se ovakav nalaz u nekim radovima opisuje pod dijagnozom eventracije, a u nekima kao PDK s vrećom. Posljedica eventracije dijafragme može se također očitovati kao plućna hipoplazija i respiratorni distres sindrom, a PDK s vrećom po svojim karakteristikama može u potpunosti odgovarati kliničkoj slici klasične PDK. Ipak, ovaj je oblik PDK uvijek povezan s boljom prognozom.[12]Blaži stupnjevi eventracije dijafragme mogu se prezentirati gastrointestinalnim ili blažim respiratornim simptomima nakon novorođenačkog doba ili mogu biti potpuno asimptomatski te se dijagnosticiraju kao slučajan nalaz na rendgenogramu toraksa. U radu koji opisuje kasne prezentacije PDK, 6 od 15 pacijenta kojima je PDK dijagnosticirana nakon 2. mjeseca života imalo je oblik eventracije dijafragme.[13]

2. AGENEZA DIJAFRAGME: 1959. Bingham je prvi puta opisao potpuni nedostatak polovice dijafragme kao poseban entitet.[14]Ovaj rijetki poremećaj povezan je s nižim APGAR indeksom, duljim periodom predoperativne stabilizacije, duljom postoperativnom mehaničkom ventilacijom i 100% učestalošću komplikacija. Stope preživljenja također su znatno niže. U studiji provedenoj na uzorku od 48 pacijenata s agenezom dijafragme dugoročno preživljenje bilo je 29% u usporedbi s klasičnom PDK iz iste institucije koje je iznosilo 70%.[15]

## 1.4. Stanja pridružena PDK

Primijećeno je da novorođenčad s PDK često ima prateće anomalije drugih organskih sustava, prvenstveno srčane, muskuloskeletne i neurološke. S obzirom na prisutnost pratećih anomalija pacijenti se mogu podijeliti s na dijagnozu:

IZOLIRANE PDK

Otprilike 50 do 60% novorođenčadi s PDK nema drugih anomalija razvoja organa, ali može imati mehaničke i hemodinamske posljedice same bolesti kao što su: plućna hipoplazija, malrotacija crijeva i dekstropozicija srca. U takvih pacijenata govorimo o izoliranoj PDK.[41]

KOMPLEKSNE, NEIZOLIRANE ILI SINDROMSKE PDK (PDK+)

Čak 40 do 50% pacijenata s PDK ima pridružene teške razvojne anomalije uslijed kromosomskih aberacija ili izoliranih mutacija gena. U takvih pacijenata govorimo o kompleksnoj, neizoliranoj ili sindromskoj PDK. Malformacije se mogu pojaviti u svim organskim sustavima i nemaju specifični obrazac.[41]

Kariotipovi koji se najčešće nalaze u novorođenčadi s PDK uključuju: trisomije 18, 13 i 21.[16,17,18]Ostale kromosomske abnormalnosti koje se mogu naći s PDK su: monosomija x kromosoma, tetrasomija 12p, parcijalna trisomija 5, parcijalna trisomija 20 te poliploidije[19].

Najčešće se ove anomalije nalaze u novorođenčadi s bilateralnim PDK i u mrtvorođene djece na obdukciji. Kod mrtvorođene djece s PDK prevalencija je pridruženih anomalija čak 95%. Najčešće se nađu anomalije razvoja središnje linije tijela, prvenstveno defekti neuralne cijevi (anencefalija, mijelomeningokele, hidrocefalus, encefalokele), srčane greške (ventrikularni septalni defekti, koarktacija aorte), atrezija ezofagusa, omfalokela, rascjepi nepca.[20,21,22]

3. PDK U SKLOPU SINDROMA

Ovaj oblik PDK javlja se u otprilike 10% slučajeva. Čest je nalaz u takozvanom Fryns fenotipu koji uključuje: dismorfiju lica, hipoplaziju distalnih falangi te anomalije srca, bubrega i mozga. Ostali sindromi u sklopu kojih se može naći PDK ili eventraciju ošita uključuju: Apert, Killian/Teschler-Nicola (Pallister-Killian), CHARGE, Coffin-Siris,

Goltz, Perlman, Swyer, Brachmann-Cornelia De Lange, Goldenharova sekvenca, Beckwith Wiedemann, Simpson-Golabi-Behmel, Donnai-Barrow, Mathew-Wood, Jarcho-Levin.[6, 23]

# 2. KARAKTERISTIKE DIJAFRAGMALNE KILE S KLINIČKOG ASPEKTA

## 2.1. Patofiziologija hipoplazije pluća u sklopu PDK

Budući da do hernijacije abdominalnog sadržaja u torakalnu šupljinu dolazi tijekom grananja bronhalnog stabla i pulmonalnih krvnih žila (od 4. do 16. tjedna gestacije), najteži rezultat hernijacije abdominalnih organa jest razvitak plućne hipoplazije.

Poremećaj koji nastaje tijekom grananja bronha razmjeran je težini plućne kompresije i rezultira smanjenjem veličine bronhalnog i alveolarnog tkiva. Plućna je hipoplazija najizraženija na ipsilateralnoj strani, ali obično zahvaća i kontralateralno plućno krilo uslijed pomaka medijastinalnih struktura kontralateralno od defekta. Kako je ovaj period kritičan i za razvoj plućnog krvožilja, dolazi i do redukcije arterijskog grananja te hiperplazije mišićnog sloja i adventicije plućnih arterija.[24]

Biokemijske analize plućnog tkiva također upućuju na sekundarno smanjenje sadržaja surfaktanta, što dodatno pridonosi respiratornoj insuficijenciji u ranom postnatalnom periodu.[25,26,27]. Upravo o stupnju izraženosti plućne hipoplazije ovisi težina kliničke slike novorođenčeta.

## 2.2. Epidemiologija PDK i tipična klinička slika

Učestalost pojave kongenitalne dijafragmalne kile je procijenjena na oko 1:2200 novorođenčadi (< 1-5:10 000).[28] Učestalost je nešto veća u muške novorođenčadi i rjeđa u crnoj rasi.[9] S napretkom u antenatalnoj dijagnostici i poboljšanjem intenzivne njege novorođenčadi, preživljenje novorođenčadi u tercijarnim centrima znatno se poboljšalo, ali je ukupno preživljenje ubroje li se svi pacijenti s PDK unazad gotovo pola stoljeća na vrijednosti od otprilike 50%, a preživjela novorođenčad kako u ranom postnatalnom periodu, tako i u kasnijem tijeku života pati od komplikacija bolesti.[29]

Tipična klinička prezentacija u prvih nekoliko sati po porodu očituje se kao akutni respiratorni distres koji može varirati od blagog do izrazito teškog te kao takav može rezultirati smrtnim ishodom u ranom postnatalnom periodu.

Novorođenčad s prirođenom dijafragmalnom kilom najčešće razvije respiratorni distres u prvih nekoliko sati života. Spektar kliničke prezentacije je širok, od akutnog teškog

respiratornog distresa, koji je najučestaliji (tahidispneja,apnoične epizode, retrakcije pri disanju, korištenje pomoćne dišne muskulature, stenjanje, klimanje glavicom i cijanoza) do minimalnih ili nikakvih simptoma što se nađe u znatno manjem broju pacijenata.

Fizikalnim pregledom može se uočiti bačvasto formirani prsni koš, uvučen abdomen uslijed povlačenja abdominalnog sadržaja u prsište te odsutnost auskultacijskog nalaza šuma disanja na ipsilateralnoj strani defekta. U većine pacijenata srčani vršak je uslijed pomaka medijastinuma, potisnut udesno, budući da je prirođena dijafragmalna kila učestalija na lijevoj strani.

Novorođenčad s PDK-om ima povećani rizik razvitka perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčadi (u daljnjem tekstu PPHN) zbog poremećaja razvoja krvnih žila koji se zbiva već in utero. Postnatalna hipoksemija, acidoza i hipotenzija povećavaju rizik od razvitka PPHN-a inducirajući sintezu vazokonstrikcijskih čimbenika koji potom djeluju na patološki promijenjene krvne žile.

Stupanj respiratornog distresa ovisi o težini plućne hipoplazije kao i o prisutnosti PPHN-a. U nekim slučajevima plućna je hipoplazija toliko izražena da može biti nespojiva sa preživljenjem novorođenčeta. Stupanj plućne hipoplazije kao i ispitivanje sadrži li hernirani sadržaj jetru, može se procijeniti prenatalno koristeći magnetsku rezonanciju ili ultrazvuk. Poslije poroda ne postoje testovi kojima bi se mogao ustanoviti stupanj plućne hipoplazije te se ona određuje na temelju težine respiracijskog distresa i odgovora novorođenčeta na liječenje.

Kliničku sliku dodatno može pogoršati insuficijencija nadbubrežne žlijezde koja je čest nalaz u djece s PDK. U retrospektivnoj studiji koja je uključivala 58 pacijenata s PDK liječenih u tercijarnom centru, insuficijencija nadbubrežne žlijezde (definirana razinom kortizola u serumu ≤15 mcg/dL [415 nmol/L]) nađena je u čak dvije trećine ispitivanih pacijenata (34 pacijenta). Novorođenčad s adrenalnom insuficijencijom bila je sklonija hernijaciji jetre te težem općem stanju koje je zahtijevalo terapiju noradrenalinom, visokofrekventnu ventilaciju i dulje razdoblje inhalacijske primjene NO.[30]

## 2.3. Postavljanje dijagnoze i diferencijalna dijagnoza

Zahvaljujući poboljšanju ultrazvučne dijagnostike (UZV), danas je moguće dijagnosticirati prirođenu dijafragmalnu kilu već prenatalno, no u okvirima ovog rada bit će opisane komplikacije u liječenju pacijenata kod kojih je dijagnoza postavljena neposredno nakon poroda.

Među novorođenčadi kojima dijagnoza nije postavljena *in utero* sumnju na dijafragmalnu herniju treba postaviti u svakog terminskog novorođenčeta koje se prezentira respiratornim distresom, pogotovo ukoliko je jednostrano (ili obostrano) odsutan šum disanja prilikom auskultacije prsnog koša. Dijagnoza se postavlja na temelju rendgenograma toraksa (RTG) na kojem se prikaže hernijacija abdominalnog sadržaja (obično crijevo ispunjeno zrakom ili tekućinom) u hemitoraks. Na strani kile prikazuje se maleno plućno krilo ispunjeno zrakom, a moguće je i da plućno krilo uopće ne bude vidljivo. Drugi RTG znakovi uključuju nalaz kontralateralno pomaknutog srca i drugih medijastinalnih struktura, kompresiju kontralateralnog plućnog krila i reduciranu veličinu abdomena s reduciranim ili odsutnim prikazom zrakom ispunjenih crijeva u abdominalnoj šupljini. Postavljanje nazogastrične sonde te naknadno snimanje RTG toraksa može pomoći u postavljanju dijagnoze ukoliko se sonda prikaže u torakalnoj šupljini ili se nađe devijacija od njenog normalnog anatomskog položaja.[31]

Kod desnostrane PDK, jetra može biti jedini prolabirani organ te će nalaz pokazivati veliku mekotkivnu masu u prsištu uz odsutnu sjenu jetre u abdomenu.

Osim RTG toraksa nakon dokazane dijagnoze PDK važno je napraviti ultrazvučnu pretragu srca budući da novorođenčad s PDK kao glavnu patološku komponentu ima plućnu hipoplaziju, a ehokardiografija predstavlja vodeću pretragu za procjenu postojanja i težine plućne hipertenzije te prisutnosti desno-lijevog shunta. Osim ove svrhe u ranom postnatalnom periodu korisna je i za dijagnozu pridruženih srčanih grešaka.O tipičnom ultrazvučnom nalazu plućne hipertenzije bit će riječi u zasebnom odjeljku.

## 2.4. Diferencijalna dijagnoza

U terminskog novorođenčeta sa teškim respiratornim distresom diferencijalna dijagnoza uključuje druge uzroke plućne hipoplazije (primarna plućna hipoplazija, sekvestracija pluća, oligohidramnion, renalna hipoplazija i renalna displazija) te druge uzroke perzistirajuće plućne hipertenzije (kongenitalne srčane greške, neonatalna pneumonija, hiposurfaktoza, bronhopulmonalna displazija, sepsa, alveolarna kapilarna displazija, deficit surfaktantnog B proteina). PDK se razlučuje od ovih stanja po karakterističnom fizikalnom nalazu te RTG-u toraksa koji prikazuje prolabirane abdominalne organe ili eventraciju ošita. Važno je također razlučiti eventraciju dijafragme od klasične PDK, s obzirom da se eventracija može liječiti samo konzervativnim metodama, a kod klasične PDK nužan je operativni zahvat.

# 3. ZBRINJAVANJE NOVOROĐENČETA S PDK

## 3.1. Promjena protokola liječenja s hitne kirurške intervencije na predoperativno zbrinjavanje

Zbrinjavanje novorođenčadi s PDK se znatno promijenilo od prvih izvješća o kirurškim zahvatima iz 1940-tih godina[32,33]. Dugo vremena je PDK bila tretirana kao hitno kirurško stanje s naglaskom na ranoj kirurškoj intervenciji u svrhu poboljšanja preživljenja. Sredinom 1980-tih prepoznati su kao glavni čimbenici visokog mortaliteta plućna hipoplazija i plućna hipertenzija te se prvotni pristup promijenio s hitne kirurške intervencije na predoperativnooptimalno zbrinjavanje plućne hipertenzije i naknadni kirurški zahvat.[34,35,36]

Razlog za promjenu protokola liječenja bile su retrospektivne studije koje su pokazivale bolje stope preživljenja novorođenčadi koja je inicijalno stabilizirana, a zatim operirana. U studiji Reickerta et al. stopa preživljenja novorođenčadi s odgođenim kirurškim zahvatom i primarnim zbrinjavanjem plućne insuficijencije i plućne hipertenzije poboljšala se za 23% u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primarno zbrinuta hitnim kirurškim zahvatom (79% prema 56%).[37]

Predoperativna njega usmjerena je stabilizaciji oksigenacije, krvnog tlaka i acido-baznog statusa novorođenčeta. Iako zasada nema randomiziranih kliničkih studija koje bi to sa sigurnošću potvrdile, pokazano je da je agresivni klinički pristup koji uključuje dekompresiju plućnog tkiva, inotropnu potporu kardiovaskularnog sustava, visokofrekventnu ventilaciju malim volumenima u svrhu smanjenja ozljede pluća te naknadno kirurško zbrinjavanje defekta dijafragme povezano s boljim stopama preživljenja.[12,14,38,39]

Pregledom literature, bolji ishod u smislu smanjenja mortaliteta pokazale su strategije liječenja bazirane na smanjivanju ozljede pluća, povećanju tolerancije postduktalne acidoze i hipoksemije (permisivna hiperkapnija) i uvođenju smjernica za primjenu izvantjelesne membranske oksigenacije (eng. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO).[40]

Unatoč ovim pokazateljima, u preglednim se člancima ističe potreba provođenja prospektivne randomizirane studije kako bi se s velikom sigurnošću potvrdila

učinkovitost ovakvih protokola liječenja. Ovakvih studija nažalost nema dovoljno budući da je incidencija PDK niska, bolest se prezentira raznolikom kliničkom slikom te je zbrinjavanje pacijenata i dalje vrlo individualno usmjereno.

## 3.2. Inicijalno zbrinjavanje novorođenčeta s PDK

Idealno inicijalno zbrinjavanje novorođenčeta sa PDK počinje već u sali za porodništvo (ukoliko je UZV postavljenja dijagnoza prije poroda ili se bolest prezentira već u prvim minutama po porodu). Preporuča se hitna intubacija, budući da ventilacija maskom i Ambu balonom dovodi do distenzije želuca i abdomena i dodatno doprinosi kompresiji pluća. Nužno je izbjegavati svako odgađanje intubacije jer je novorođenčad s PDK sklona brzom razvoju hipoksije i respiratorne acidoze što uz već postojeću patoanatomsku podlogu na plućnom krvožilju dodatno povisuje rizik za razvoj plućne hipertenzije.

Nužno je postaviti nazogastričnu sondu s trajnom sukcijom radi dekompresije želuca i bolje ekspanzije plućnog tkiva.

Preporučljivo je postavljanje katetera u umbilikalnu arteriju radi monitoriranja acidobaznog statusa i plinova u krvi te kateteriziranje umbilikalne vene (UV) radi nadoknađivanja tekućine i davanja lijekova. Kod pacijenata s hernijacijom jetre u prsni koš, postavljanje katetera u umbilikalnu venu može biti otežano zbog čega se preporuča nakon stabilizacije pacijenta izabrati drugi venski put za primjenu lijekova i infuzije.

Suportivnom terapijom izotoničnim otopinama i inotropnim lijekovima: dopaminom i/ili dobutaminom trebalo bi održavati srednji arterijski tlak ≥50 mmHg radi smanjivanja desno-lijevog shunta kojemu su pacijenti s PDK skloniji zbog već spomenutih viših tlakova u plućnim krvnim žilama.[41] Detaljna patofiziologija perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčeta i desno-lijevog shunta opisana je u zasebnom poglavlju.

Upotreba surfaktanta u liječenju djece s PDK nije pokazala poboljšanje ishoda u studiji Van Meurse grupe za istraživanje prirođene dijafragmalne kile.[42] Upotreba surfaktanta u liječenju preporuča se stoga za prematurnu novorođenčad (gestacijske dobi ≤34 tjedana) s RTG nalazom respiratornog distresnog sindroma: slaba plućna ekspanzija, bilateralni,

difuzni, retikularno-granulirani uzorak ili uzorak poput mliječnog stakla i vidljiv zračni bronhogram na podlozi kolabiranih alveola.[43]

## 3.3. Mehanička ventilacija novorođenčeta s PDK

Posljednjih je godina velik broj studija pokazao da je najoptimalnije ventilirati novorođenče s niskim vršnim tlakom (<25 cm $H_2O$) kako bi se ozljeda pluća svela na minimum.

U ranom postnatalnom periodu važno je smanjiti rizik od barotraume na hipoplastičnim plućima te je preporuka prilikom ventilacije održavati one najniže tlakove dovoljne za postizanje saturacije preduktalne krvi ($StO_2$) iznad 80% odnosno potrebne za održavanje parcijalnog tlaka kisika u preduktalnoj krvi ($PaO_2$) iznad 60 mmHg. U ovom osjetljivom razdoblju barotrauma hipoplastičnih pluća jako doprinosi nestabilnosti novorođenčeta i odgovorna je za otprilike 25% smrtnih ishoda kod PDK.[44,45,46]

Novije preporuke za mehaničku ventilaciju novorođenčeta baziraju se na brojnim studijama koje su pokazale da ventilacija malim volumenima, visokom frekvencijom i reduciranim vršnim tlakom pokazuje najbolje rezultate za ranu respiratornu stabilizaciju pacijenata. Preporučen je takozvani konvencionalni protokol mehaničke ventilacije frekvencijom od 30 do 100 udisaja po minuti sa vršnim tlakom na kraju inspirija (PIP) od 20 do 25 cm $H_2O$ [34, 38] . Preporuča se održavati vršni tlak na kraju ekspirija (PEEP) u okvirnim fiziološkim granicama (3-5 cm $H_2O$) ako je tako moguće postići zadovoljavajuću oksigenaciju. Ovim je protokolom smanjen rizik od barotraume, a permisivna hiperkapnija ($p_aCO_2$ do 60mmHg) koja se tolerira ovim načinom ventilacije prema studijama pokazuje bolje stope preživljenja u odnosu na protokole bazirane na hiperventilaciji, hipokapniji i alkalizaciji koje su se ranije koristile u svrhu kontrole plućne hipertenzije i smanjenja desno-lijevog shunta, a dovodile su do veće barotraume[11-13,15,47,48]

Neke studije pokazuju dobre stope preživljenja novorođenčadi koja su u ranom postnatalnom periodu tretirana visokofrekventnom oscilatornom ventilacijom (HFOV) od 10Hz (10 ciklusa u sekundi) te terapijom s NO za zbrinjavanje plućne hipertenzije i odgođenim kirurškim zahvatom. U studiji (Datin- Dorriere et al.) koja je obuhvatila 82 pacijenta stopa je preživljenja iznosila 66% u prvom mjesecu života[49], a studija

(Migliazza et al.) koja je obuhvaćala 111 pacijenata s protokolom HFOV pokazala je preživljenje od čak 69%[50]. Unatoč ovim stopama preživljenja kod korištenja HFOV protokola, budući da zasada nema randomiziranih kliničkih studija koje bi usporedile konvencionalni i HFOV protokol i dokazale njegovu prednost preporuča se koristiti HFOV za novorođenčad kod koje se unatoč konvencionalnoj ventilaciji ne mogu korigirati hipoksija i hiperkapnija.

Za praćenje učinka mehaničke ventilacije koristi se mjerenje parcijalnih tlakova CO2 i O2 (pCO2 i pO2) u arterijskoj ili kapilarnoj krvi te parametri acidobaznog statusa: pH, $HCO3^-$, BE. Nakon stabilizacije ovih parametara kisik se u terapiji treba postepeno smanjivati radi prevencije oštećenja pluća slobodnim radikalima kisika.

Lijekovi za sedaciju i paralizu pacijenata predmet su neslaganja među studijama. Poznato je kako se njima smanjuje gutanje zraka prilikom ventilacije kao i simpatička vazokonstrikcija te poboljšava prepuštanje mehaničkoj ventilaciji (eng. *compliance*) što doprinosi smanjenju rizika od plućne hipertenzije, ali neke studije naglašavaju negativan učinak paralitičkih agensa zbog smanjenja doprinosa spontanih udaha mehaničkoj ventilaciji te povećavanju edema u trećem prostoru. Takve studije preporučuju korištenje pankuronija kao paralitičkog agensa samo u krajnjem slučaju kada se ne može postići sinkronizacija pacijentovog disanja sa strojem za mehaničku ventilaciju[34].

## 3.4. Izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO)

ECMO je kao terapijsko-stabilizacijski postupak u liječenju novorođenčadi s PDK prvi puta uveden 1977. Od toga razdoblja do danas provedeno je nekoliko istraživanja koja su naglašavala poboljšanje stopa preživljenja novorođenčadi liječenih ovom metodom.[51,52,53,54]

Treba naglasiti međutim, da rezultati korištenja ECMO jako ovise o kriterijima odabira pacijenata. Unatoč nedostatku kontroliranih, randomiziranih kliničkih studija koje bi pokazale njegovu učinkovitost prihvaćeno je da se ECMO koristi u onih pacijenata koje nije moguće stabilizirati korištenjem konvencionalne terapije. Najveći izvor podataka o rezultatima korištenja ECMO u novorođenčadi s PDK pruža registar Organizacije za izvantjelesno održavanje života (Extracorporeal Life Support Organization-ELSO). U

ovome registru mogu se naći podaci o stopi preživljenja od 53% od ukupno 4491 novorođenčadi tretirane s ECMO od 1989. do 2004. godine. Podaci iz registra također upućuju na dulje srednje vrijeme korištenja ECMO u pacijenata s PDK u odnosu na druge indikacije za ECMO u novorođenačkoj dobi. Usporede li se srednja vremena korištenja ECMO potpore, ona su iznosila 222h za PDK, 128h za aspiraciju mekonija i perzistirajuću plućnu hipertenziju te 140h za idiopatsku plućnu hipertenziju. [55]

Današnje indikacije za korištenje ECMO potpore temeljene su na neuspjehu zbrinjavanja pacijenta konvencionalnom terapijom.[35,20 56] One uključuju:

- Nemogućnost održavanja saturacije preduktalne krvi kisikom >85% ili postduktalnog $PaO_2$ >30 mmHg
- Vršni inspiracijski tlak >28 cm $H_2O$ ili srednji ventilacijski tlak >15 cm $H_2O$
- Hipotenziju rezistentnu na potporu tekućinom i inotropnim lijekovima
- Neadekvatnu dostavu kisika i perzistirajuću metaboličku acidozu

Kriteriji koje pacijenti moraju zadovoljavati za upotrebu ECMO uključuju slijedeće[57]:

- Porođajnu težinu >2 kg
- Gestacijsku dob >34 tjedna
- Odsutnost intrakranijalnog krvarenja > 1. stupnja
- Odsutnost drugih kongenitalnih ili kromosomskih anomalija

Kontraindikacije za upotrebu ECMO razlikuju se između institucija, ali većina centara isključuje pacijente s letalnim kromosomskim anomalijama i teškim intrakranijalnim krvarenjem, budući da upotreba ECMO zahtijeva korištenje antikoagulantne terapije heparinom što dodatno povećava rizik od intrakranijalnog krvarenja. Sukladno tome preporuča se napraviti ultrazvuk mozga (UZV) svoj novorođenčadi prije stavljanja na ECMO uređaj, svakodnevno tijekom prvih pet dana na uređaju, a zatim svakog drugog dana tijekom cijelog trajanja ECMO potpore. Indikacije za hitni UZV tijekom ECMO potpore uključuju nagli nastup konvulzija i promjene u neurološkom statusu. UZV kontrola preporučuje se i poslije svakog važnog kliničkog događaja (kirurška korekcija PDK, epizode hipotenzije ili hipertenzije.[60]

Prednosti korištenja ECMO očituju se u teškim slučajevima PDK kada su konvencionalne terapijske mogućnosti iscrpljene. U opservacijskoj studiji Istraživačke skupine za PDK na uzorku od 3100 pacijenata stopa preživljenja pacijenata tretiranih sa ECMO iznosila je 49% (1067 pacijenata) u usporedbi sa ukupnom stopom preživljenja (konvencionalna metoda i ECMO) koja je iznosila 67%. Oni pacijenti koji su operirani nakon/sa ECMO potporom imali su stopu preživljenja 61% u usporedbi sa 75% stopom preživljenja pacijenata koji u svom liječenju nisu zahtijevali ECMO potporu.[58]

Negativne strane ECMO potpore očituju se u povećanom riziku povratka plućne hipertenzije i desno-lijevog shunta te posljedičnog povratka hipoksije nakon skidanja novorođenčeta s ECMO uređaja.[59]

Budući da u našim uvjetima ECMO uređaj nije korišten u liječenju djece s PDK važno je dobro upoznati iskustva iz vanjskih klinika kako bi ECMO potpora bila uvedena u pacijenata s teškom PDK kada nije moguće postići adekvatnu stabilizaciju konvencionalnim metodama.

# 4. PERZISTIRAJUĆA PLUĆNA HIPERTENZIJA KAO KOMPLIKACIJA PDK

Perzistirajuća plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN) pojavljuje se kao rezultat abnormalno povišene plućne vaskularne rezistencije nakon poroda, koja rezultira desno-lijevim shuntom kroz zaostale, neobliterirane dijelove fetalne cirkulacije. Kao rezultat takve hemodinamike razvija se teška hipoksemija koja ponekad ne odgovara na konvencionalnu potporu mehaničkom ventilacijom i lijekovima. [60]

## 4.1. Fiziologija fetalnog, tranzitornog i adultnog obrasca cirkulacije krvi

Fetalni optok krvi funkcionira po principu paralelnog spoja sistemskog i plućnog optoka. Desni je ventrikul dominantan, a krv prolazi kroz foramen ovale i ductus arteriosus s desne strane srca na lijevu te većim dijelom zaobilazi pluća, koja u fetalno doba ne pridonose oksigenaciji krvi . Na ovaj način i lijevi i desni ventrikul krvlju opskrbljuju aortu, te se osigurava perfuzija placente, fetalnog respiratornog organa.[61]

Adultni obrazac cirkulacije funkcionira po principu serijskog spoja. Sva venska krv s periferije vraća se u desnu stranu srca i zatim prolazi kroz pluća, koja obavljaju izmjenu plinova. Oksigenirana krv iz pluća dolazi u lijevu stranu srca i ono je potiskuje u sistemsku cirkulaciju kako bi se kisik dostavio svim tkivima. Između ova dva optoka u adultnom obrascu nema miješanja krvi.[61]

Tranzitorna cirkulacija predstavlja kombinaciju fetalnog i adultnog tipa optoka koja nastupa nakon poroda i u zdravog novorođenčeta traje do 24h. U normalnim okolnostima nakon rođenja placenta prestaje biti organ za izmjenu plinova. Dolazi do širenja pluća i dotoka kisika te progresivnog pada plućne vaskularne rezistencije (PVR) koju prati nagli porast sistemske vaskularne rezistencije (SVR). Pad omjera PVR/SVR rezultira povećanjem protoka kroz pluća i oksigenacijom krvi. Proces prelaska na potpuni adultni optok ovisi o nekoliko faktora. Faktori koji doprinose postnatalnom povećanju SVR uključuju: odstranjenje placente, povišenje razine kateholamina u krvi novorođenčeta (zbog stresa nastalog uslijed poroda) i sniženje temperature vanjskog okoliša što dovodi do vazokonstrikcije na periferiji. Faktori koji pridonose padu PVR

nakon poroda uključuju ekspanziju pluća, uspostavu adekvatne alveolarne ventilacije i oksigenacije te uspješnu resorpciju fetalne tekućine iz pluća.[61]

Sva stanja koja interferiraju s padom omjera PVR/SVR po porodu dovode do održavanja tranzitorne cirkulacije i rezultiraju perzistirajućom plućnom hipertenzijom novorođenčeta.

## 4.2. Patofiziologija PPHN

Perzistirajuća plućna hipertenzija novorođenčeta javlja se u terminske ili prematurne novorođenčadi ≥34 tjedna gestacije. Do ovog poremećaja mogu dovesti tri tipa poremećaja plućne vaskulature:"

1. Nerazvijenost plućne vaskulature: glavni je obrazac poremećaja u PDK te će biti detaljnije obrađen.[62,63]

2. Abnormalnost plućne vaskulature: Plućno je tkivo kao i vaskularno uredno razvijeno, ali uslijed povišenja koncentracije endotelina-1 i sniženja koncentracije NO dolazi do zadebljanja mišićnog sloja plućnih arteriola.[64]Ovaj poremećaj u sintezi vazoaktivnih tvari razvija se 7 do 14 dana poslije poroda i susrećemo ga u sindromu aspiracije mekonija, prenošene novorođenčadi i kod novorođenčadi s mekonijskom plodnom vodom.

3. Maladaptacija plućne vaskulature na ekstrauterine uvjete: u ovom obliku PPHN plućna vaskulatura uredno je razvijena, ali u perinatalnom razdoblju dolazi do aktivne vazokonstrikcije i izostanka pada PVR. Ovakvo stanje pronalazimo kod parenhimskih bolesti pluća i bakterijskih infekcija, posebice onih uzrokovanih Streptokokom grupe B.[65]

## 4.3. Nerazvijenost plućnog krvožilja kao uzrok PPHN u PDK

Kod stanja kao što je prirođena dijafragmalna kila u kojem dolazi do obostranog pritiska na pluća u razvoju (ipsilateralno prolabiranim abdominalnim sadržajem, a kontralateralno zbog pomaka medijastinalnih struktura) razvija se izražena hipoplazija ipsilateralnog plućnog krila, te poremećaj razvoja krvnih žila oba plućna krila. Ukupni je poprečni presjek plućne vaskulature reduciran što rezultira relativno fiksnim

povišenjem plućnog vaskularnog otpora. Osim mehaničkog pritiska, eksperimentalne i kliničke studije pokazale su da oštećenje plućne cirkulacije u vrijeme njezinog razvoja dovodi do poremećene signalizacije vaskularnim endotelnim čimbenikom rasta (VEGF) što već prenatalno doprinosi povećanju otpora u plućnoj cirkulaciji.[66]

Unatoč adaptacijskom mehanizmu vazodilatacije koji postoji u postnatalnom periodu, on u većini slučajeva nije dostatan te se razvija PPHN. Mortalitet uslijed nemogućnosti regulacije plućne hipertenzije u ovoj je skupini pacijenata najveći. Osim PDK druga stanja s istim patoanatomskim karakteristikama plućne hipoplazije uključuju: cističnu adenomatoidnu malformaciju pluća, agenezu bubrega, opstruktivnu uropatiju s posljedičnim oligohidramnijem i intrauterini zastoj u rastu.[61]

## 4.4. Klinička slika i dijagnostičke pretrage

Većina novorođenčadi prezentira se u prva 24h znakovima respiratornog distres sindroma (tahidispneja, retrakcije pri disanju, korištenje pomoćne dišne muskulature, stenjanje, klimanje glavicom) i cijanozom. U novorođenčadi s PDK ovi simptomi razviju se vrlo rano po porodu, obično neposredno u prvom satu života. Studije pokazuje da više od polovice ove djece već po porodu ima niži apgar indeks te većina neposredno po porodu zahtijeva primjenu kisika preko nosnih nastavaka ili maske, a u najtežim slučajevima i endotrahealnu intubaciju. Nad srcem se može uočiti naglašen iktus, a nad pulmonalnim se ušćem auskultacijski nalazi usko pocijepani i naglašeni drugi srčani ton.[67]

Pretrage kod sumnje na PPHN:

1. PULSNA OKSIMETRIJA: Kod postavljene sumnje na PPHN može se provesti probir pulsnom oksimetrijom. Važno je postaviti senzore na palac desne ruke, te na jedan od nožnih palčeva. Ukoliko razlika u izmjerenoj saturaciji krvi kisikom bude veća od 10%, vrlo je vjerojatno da novorođenče ima desno-lijevi shunt kroz neobliterirani ductus arteriosus (eng. *Persistent ductus arteriosus* PDA). Razlika u saturaciji od 10% tada zapravo odgovara razlici između preduktalne (desna a.subclavia odvaja se prije ductusa arteriosusa) i postduktalne oksigenacije krvi. Ipak, treba naglasiti da izostanak gradijenta saturacije ne isključuje dijagnozu PPHN budući da do desno-lijevog shunta može doći na razini foramena ovale bez postojanja PDA.[61]

2. PLINOVI U ARTERIJSKOJ KRVI: U ranom tijeku bolesti moguće je dobiti barem jedan nalaz $PaO_2$> 100 mmHg za razliku od nalaza kod urođenih cijanotičnih srčanih grešaka koji je uvijek manji. No s razvitkom kliničke slike uzorak arterijske krvi pokazuje pad parcijalnog tlaka kisika (PaO2 <100 mmHg unatoč udisanju 100% kisika), dok je PaCO2 uredan ukoliko novorođenče nema težu plućnu patologiju (teški stupanj hipoplazije pluća) kada i PaCO2 može biti povišen. Postojanje desno-lijevog shunta kroz PDA može se dokazati i razlikom PaO2 između uzorka dobivenog iz desne radijalne arterije (preduktalni uzorak) i uzorka krvi iz umbilikalne arterije (postduktalni uzorak).[61]

3. RENDGENOGRAM TORAKSA: Na RTG-u toraksa u novorođenčeta s PDK dominirat će već opisani nalaz dijafragmalne kile. Od znakova karakterističnih za PPHN može se naći lagano uvećana srčana sjena (u većini slučajeva veličina srčane sjena je uredna) te reduciran plućni vaskularni crtež (iako se nalazi i uredan crtež).

4. ELEKTROKARDIOGRAM SRCA (EKG): nalaz je uredan sa karakterističnom desnom srčanom osi koja u novorođenačkoj dobi predstavlja fiziološki nalaz. Samo u slučaju teške depresije disanja u perinatalnom periodu mogu se naći znakovi ishemije miokarda kao što je ST elevacija.[61]

## 4.5. Postavljanje dijagnoze PPHN ehokardiografijom

Za definitivno postavljanje dijagnoze PPHN nužna je ehokardiografija. Ova je pretraga indicirana u svakog novorođenčeta s cijanozom koja se ne može objasniti parenhimskom bolešću pluća radi isključivanja strukturalne bolesti srca. Ukoliko novorođenče nema pridruženu srčanu grešku UZV srca pokazuje urednu anatomiju srca sa znakovima plućne hipertenzije: povećanje desnih srčanih šupljina, slabiju kontraktilnost desnog ventrikula, izravnat ili dislociran interventrikularni septum. Dopplerom se mogu naći znakovi pulmonalne i trikuspidalne regurgitacije te prisutnost shunta kroz PDA i/ili foramen ovale. Ukoliko postoji trikuspidalna regurgitacija (TR) mjerenjem brzine protoka regurgitirane krvi i korištenjem modificirane Bernoullijeve jednadžbe može se procijeniti sistolički tlak desnog ventrikula. Ukoliko ne postoji opstrukcija na izlazu iz desnog ventrikula, tako izračunati tlak odgovara sistoličkom tlaku plućne arterije koji je u pacijenata s PPHN povišen.[68]

$\Delta P = 4 \times (\text{najveća v TR})^2$

* ΔP- razlika tlakova preko trikuspidalne valvule

* v- brzina trikuspidalne regurgitacije

## 4.6. Diferencijalna dijagnoza

Kod nalaza PPHN u novorođenčeta nužno je isključiti slijedeća stanja:[61]

1. Cijanotičnu srčanu grešku: Budući da su srčane greške čest nalaz kod novorođenčeta s PDK važno je na temelju UZV srca isključiti postojanje prirođene srčane bolesti.

2. Izoliranu parenhimsku bolest pluća: neonatalnu pneumoniju, respiratorni distresni sindrom te tranzitornu tahipneju novorođenčeta. Ova se stanja mogu isključiti na temelju RTG srca i pluća kao i UZV pretrage s mjerenjem TR. Valja naglasiti da pacijenti s PPHN mogu istovremeno imati i parenhimsku bolest pluća što doprinosi težini kliničke slike.

3. Sepsu: Radi isključivanje sepse važno je kod znakova respiratorne insuficijencije novorođenčeta napraviti laboratorijske pretrage krvi i izvaditi hemokulture. Sepsa može uzrokovati nastanak PPHN te ju je stoga važno isključiti ili potvrditi radi ordiniranja terapije.

## 4.7. Liječenje PPHN

Liječenje perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčeta uključuje osnovnu potpornu terapiju kardiorespiratornog sustava, a ukoliko pacijenti ne odgovaraju na potporne mjere u liječenje se uključuju i dodatne mjere. Dodatne mjere obuhvaćaju: upotrebu vazodilatacijskih lijekova (npr. inhalacije NO-iNO), koji reduciraju omjer PVR/SVR ili izvantjelesnu membransku oksigenaciju (ECMO), koja osigurava adekvatnu oksigenaciju arterijske krvi dok se PVR ne smanji. Specifične mjere liječenja uključuju se u slučaju pridružene neonatalne pneumonije i sepse (antibiotska terapija) te u slučaju respiratornog distresnog sindroma (surfaktant).[61]Kako bi se procijenila težina hipoksemije u PPHN i točno procijenila nužnost uvođenja iNO ili ECMO potpore koristi se index oksigenacije (eng. *oxygenation index*, OI). OI se može izračunati po slijedećoj formuli:

OI = [*mean airway pressure* x FiO2 ÷ PaO2] x 100

* Mean airway pressure (MAP)= srednji ventilacijski tlak kod mehaničke ventilacije pozitivnim tlakom.

* FiO2= koncentracija O2 u udahnutom zraku

S obzirom da se za mehaničku ventilaciju novorođenčadi s PPHN koristi FiO2 jednak 1 OI se jednostavno izračunava očitavanjem MAP sa stroja za mehaničku ventilaciju i uvrštavanje PaO2 iz nalaza u formulu.[61]

Visoka vrijednost OI (OI ≥25) znači tešku hipoksemijsku respiracijsku insuficijenciju te novorođenče s ovim vrijednostima zahtijeva liječenje visokofrekventnom oscilatornom ventilacijom (eng. *high-frequency oscillatory ventilation,* HFOV), iNO te ECMO potporom kao dodatak standardnim potpornim mjerama[69].

Kod pacijenata s OI <25, standardne potporne mjere obično su dovoljne za stabilizaciju te invazivne metode liječenja nisu potrebne.[61]

### 6.7.1. Standardne potporne mjere

Svu novorođenčad nastoji se održati u termoneutralnoj sredini kako bi se minimalizirao utrošak kisika. Također je potrebno kod sumnje na sepsu, a nakon vađenja hemokultura, provesti empirijsku antibiotsku terapiju. Na KBC Rebro obično se uvodi ampicilin s garamicinom. Potporne mjere imaju za glavni cilj smanjenje plućne vaskularne rezistencije ili sprječavanje daljnjeg povišenja PVR, a uključuju slijedeće:[61]

- Terapiju kisikom
- Mehaničku ventilaciju
- Nadomještanje tekućine i inotropne lijekove za potporu cirkulacije
- Korekciju acidoze

1. Terapija kisikom: Budući da kisik djeluje kao vazodilatator u plućnoj cirkulaciji inicijalna terapija bazirana na 100% kisiku u svrhu uklanjanja plućne vazokonstrikcije ima dobru patofiziološku podlogu. Ipak, zbog rizika od oštećenja plućnog tkiva

slobodnim radikalima kisika, ovakva se terapija ne preporuča dugo vremena već je potrebno smanjiti koncentraciju O2 u udahnutom zraku čim novorođenče počne pokazivati manju ovisnost o kisiku, a ciljni PaO2 trebalo bi održavati između 50 i 90 mmHg (Saturacija O2 >90%).

Ukoliko nije moguće održavati SaO2 iznad 90% važno je poduzeti druge mjere za osiguravanje adekvatne oksigenacije tkiva. Jedna od efektivnih mjera jest održavanje koncentracije hemoglobina između 15 i 16 g/dL te održavanje adekvatne cirkulacije. Ukoliko ove mjere ne dovedu do zadovoljavajuće oksigenacije krvi (OI<25) nužno je poduzeti specifične mjere liječenja (iNO) ili invazivne metode potpore (ECMO).

2. Asistirana ventilacija: Budući da hiperkapnija i acidoza povećavaju PVR, na početku liječenja važno je održavati razinu PaCO2 u fiziološkom rasponu (PaCO2 40-45 mmHg). Nakon stabilizacije novorođenčeta PaCO2 može se održavati u rasponu od 40 do 50mmHg radi poštede pluća od ozljeda mehaničkom ventilacijom. Strategija ventilacijske potpore novorođenčadi s PDK opisana je u dijelu liječenja.

3. Sedacija: Novorođenčad na mehaničkoj ventilaciji zahtijeva određenu količinu sedacije kako bi se izbjegla asinkronost spontanih udisaja sa postavkama ventilatora i prouzročila agitacija pacijenta. Budući da agitiranost novorođenčeta te posljedično povišenje otpuštanja kateholamina iz nadbubrežne žlijezde doprinosi povećanju desno-lijevog shunta dolazi do dodatnog povećanja PVR. Ukoliko se može postići adekvatna saturacija ventilacijom na modu SIMV (simultanim intermitentnim minutnim volumenom) kojim pacijentovi spontani udisaji doprinose respiraciji, novorođenče je moguće ventilirati bez sedacije. Međutim, ukoliko postoji asinkronija spontanih udisaja i mehaničke ventilacije, novorođenče je potrebno sedirati intravenskom primjenom morfin sulfata (početna doza 100 do 150mcg/kg tijekom 1 sata, zatim ga nastaviti primjenjivati u kontinuiranoj infuziji u dozi 10 do 20 mcg/kg/h) ili fentanila (1 do 5 mcg/kg/h) .[61]

Preporuča se izbjegavati neuromuskularnu blokadu, osim u krajnjoj nuždi (asinkrono disanje i teška hipoksemija bez jasnog uzroka) zbog rizika od razvoja ovisnosti o mehaničkoj ventilaciji.[60,70]

4. Cirkulacijska potpora

S obzirom na povišene vrijednosti PVR u novorođenčadi s PPHN izuzetno je važno održavati SVR i srčani minutni volumen (eng. *cardiac output*, CO) kako bi se smanjio postojeći desno-lijevi shunt i osigurala oksigenacija tkiva. S obzirom da su vrijednosti plućnog arterijskog tlaka blizu ili jednake sistemskom tlaku , trebalo bi težiti održavanju vrijednosti sistemskog tlaka na gornjim granicama normalnih vrijednosti za novorođenačku dob. Preporučuje se stoga, održavati srednji arterijski tlak između 45 i 55 mmHg, a sistolički tlak između 50 i 70 mmHg.[61]

Ove je vrijednost moguće postići na slijedeći način:

- Održavanjem adekvatnog vaskularnog volumena intravenskim nadomještanjem tekućina. Preporuča se održavati koncentraciju hemoglobina iznad 15g, odnosno hematokrit iznad 40 do 45%. Ukoliko je potrebna transfuzija koncentrata eritrocita, ona se preporučuje jer doprinosi adekvatnoj dostavi kisika perifernim tkivima.

- Potpora vazoaktivnim lijekovima potrebna je većini pacijenata sa PPHN. Najčešće upotrjebljavan inotropni lijek jest dopamin. Preporuča se započeti s dozom od 2.5 mcg/kg po minuti te nastaviti titrirati lijek do maksimalne doze od 20 mcg/kg po minuti kako bi se srednji arterijski tlak održao na preporučenim vrijednostima i na taj način minimalizirao desno-lijevi shunt. Druge terapijske mogućnosti uključuju dobutamin i adrenalin. [71]

  Malo je studija koje uspoređuju efikasnost dobutamina i adrenalina u odnosu na dobutamin te se većina centara odlučuje za dopaminsku inotropnu potporu.

  Iz literature je poznato da dobutamin može povećati minutni volumen u slučaju disfunkcije lijevog ventrikula, ali nije pouzdan za povišenje srednjeg arterijskog tlaka u novorođenčeta. Adrenalin s druge strane povećava i srednji sistemski tlak i minutni volumen lijevog ventrikula.[72]

  U opservacijskoj studiji Tourneux et al. korišten je adrenalin kao inotropna potpora na malom uzorku novorođenčadi (18 pacijenata) s PPHN te je dokazano da je moguće postići povišenje kako sistemskog tlaka, tako i plućnog arterijskog

tlaka i srčanog minutnog volumena te smanjiti omjer plućnog prema sistemskom tlaku. Na ovaj način uspjela se postići bolja saturacija krvi kisikom i bolja glomerularna filtracija.[73]

5. Korekcija acidoze

Zasada još nema studija koje bi potvrdile dobrobit od korištenja bikarbonata u terapiji respiratorne insuficijencije u novorođenčeta.[74,75] Ipak, s obzirom na saznanje da acidoza povisuje PVR trebalo bi inzistirati na održavanju PCO2 između 40 i 50 mmHg te opreznoj korekciji metaboličke acidoze u slučaju teškog deficita baza. Preporuča se upotreba natrijevog bikarbonata ili natrijevog acetata kao dodatka u intravenskoj infuziji u dozi od 2 do 3 mEq/kg na dan. Terapiju hiperventilacijom i korištenje visokih doza baza u svrhu održavanja kontrolirane alkaloze svakako treba izbjegavati budući da dugotrajna alkaloza dovodi do smanjenog protoka krvi kroz mozak i smanjenog otpuštanja kisika s molekule hemoglobina. Također je primijećeno da brza infuzija bikarbonata uz poremećenu ventilaciju može dodatno pogoršati intracelularnu acidozu.[76,77]

Terapija surfaktantom: Ukoliko PPHN nije uzrokovana respiratornim distresnim sindromom ili aspiracijom mekonija, terapija surfaktantom nije se pokazala efektivnom.[78]

## 4.7.2. Dodatna terapija kod teških PPHN

Novorođenčad s OI iznad 25 unatoč korištenju potpornih mjera i ventilacije HFOV zahtijeva upotrebu specifičnih vazodilatacijskih lijekova u svrhu smanjenja PVR i održavanja adekvatne oksigenacije krvi. Najčešće se koristi inhalacijska terapija NO, a ukoliko pacijenti ne odgovore niti na ovakav način liječenja, kao jedina terapijska mogućnost ostaje uređaj za izvantjelesnu membransku oksigenaciju.[61]

### 4.7.2.1. Terapija iNO u novorođenčeta s PDK i PPHN

Mehanizam djelovanja NO: Endogeni NO regulira tonus perifernih krvnih žila djelujući na relaksaciju glatkih mišića stjenke krvne žile. Egzogeni iNO djeluje kao selektivni vazodilatator u plućnoj cirkulaciji te dovodi do smanjenja tlaka u plućnim arterijama i posredno do smanjenja omjera plućni arterijski tlak/ sistemni arterijski tlak.[79] Ovim

mehanizmom dolazi i do bolje redistribucije krvotoka, budući da iNO djeluje na dobro ventilirane dijelove pluća i potiče perfuziju upravo tih dijelova čime se smanjuje i intrapulmonalni shunt, budući da područja slabije ventilacije imaju slabiju perfuziju. S obzirom da se NO nakon ulaska u cirkulaciju brzo veže na hemoglobin te konvertira u methemoglobin i nitrat, učinak na SVR i sistemski arterijski tlak ostaje minimalan.[61]

Iako je u kliničkim studijama dokazana bolja oksigenacija i manja potreba za ECMO potporom pri korištenju iNO u novorođenčadi s teškim oblikom PPHN (OI ≥25)[80,81,82] kod novorođenčadi s PDK studije nisu pokazale dugoročnu korist od ove terapije. U studiji koja je obuhvatila 53 novorođenčeta s PDK (gestacijske dobi ≥34 tjedna) i teškim zatajenjem respiracije (OI ≥25) nije dokazana statistički značajna razlika u smrtnom ishodu prije 120. dana ili u duljini korištenja ECMO potpore između novorođenčadi liječene iNO terapijom (20ppm) i kontrolne skupine koja je u terapiji primala samo 100% kisik. Također nisu nađene značajne promjene u PaO2 ili OI 30 minuta nakon početka s iNO terapijom. Ipak, kod otprilike polovice pacijenata nastupila je kratkotrajna stabilizacija respiratornih parametara koja bi mogla biti od koristi prilikom transporta pacijenata ili prije kanuliranja pacijenata na ECMO uređaj.[83,84]

Ukoliko se kod novorođenčeta s PDK i PPHN koristi iNO u terapiji preporuča se početi s inicijalnom dozom od 20 ppm. Iznad ove doze nije dokazana dodatna korist od terapije, a razina methemoglobina i dušikovog dioksida u krvotoku raste. U novorođenčadi koja odgovori na inicijalnu terapiju PaO2 i SaO2 poboljšaju se za otprilike 20% u 15 do 20 minuta nakon aplikacije iNO. [81,82,85] Preporučuje se polagano smanjivati dozu NO dokle god se SaO2 održava na postignutoj vrijednosti. Trebalo bi težiti SaO2 iznad 90% uz koncentraciju kisika u udahnutom zraku ≥ 60 %.[86]

Terapija iNO obično traje 3 do 4 dana kod pacijenata koji odgovore na inicijalnu terapiju. Važno je monitorirati potencijalno toksične efekte mjereći serumsku razinu methemoglobina 24h nakon uvođenja terapije te pratiti koncentraciju izdahnutog NO2.[61]

### 4.7.2.2. ECMO potpora kod PPHN

ECMO potpora potrebna je u onih pacijenata kod kojih zaostaje teška PPHN (OI ≥40) usprkos maksimalnoj ventilacijskoj potpori i terapiji iNO. Studije pokazuju da otprilike 40% novorođenčadi s teškom PPHN zahtijeva ovaj tip terapije u svrhu adekvatne dostave kisika tkivima i radi izbjegavanja ireverzibilnih ozljeda plućnog tkiva na mehaničkoj ventilaciji[81]. Svrha je ECMO potpore stabilizacija pacijenta do smanjivanja PVR i plućne hipertenzije. Specifičnosti upotrebe ECMO u novorođenčadi s PDK opisane su u liječenju PDK.

### 4.7.2.3. Drugi vazodilatacijski lijekovi

Važno je istaknuti da nijedan od navedenih lijekova nije potvrđen kao učinkovit i siguran u kontroliranim randomiziranim studijama, a stoga niti preporučljiv za upotrebu. Navedeni su iz akademskog značaja i zato što se u slučaju kada nema odgovora na opisanu terapiju mogu primijeniti u liječenju. Upotreba također ovisi o dostupnosti ovih lijekova zbog njihove cijene.

- Sildenafil: djeluje kao inhibitor fosfodiesteraze tip 5 te dovodi do selektivnog smanjenja plućne vaskularne rezistencije. U nekoliko je studija opisan kao lijek s dobrom uspješnosti u liječenju novorođenčadi s PPHN.[87,88,89,90]

  Međutim 2012 američka agencija za hranu i lijekove (US Food and Drug Administration) donijela je zabranu propisivanja sildenafila u djece s pulmonalnom hipertenzijom zbog radova koji su pokazivali povećan mortalitet djece starosti 1 do 17 godina koja su liječena ovim lijekom[91]. Stoga treba naglasiti da se unatoč rezultatima navedenih studija o poboljšanju ishoda novorođenčadi s PPHN, sildenafil zasada ne preporučuje u uvjetima kada se može koristiti iNO, dok se kontroliranim, randomiziranim studijama ne dokaže njegova sigurnost i učinkovitost.

- Milrinon: djeluje kao inhibitor fosfodiesteraze tipa 3. U maloj studiji slučajeva Basslera et al. pokazalo se da poboljšava oksigenaciju krvi u novorođenčadi koja nije odgovorila na terapiju iNO, ali je njegova upotreba povezana i sa intraventrikularnim krvarenjem u 3 od 4 tretirane novorođenčadi.[92]

- Bosentan: antagonist receptora za endotelin-1, opisan je kao učinkovit i siguran lijek u kratkotrajnom zbrinjavanju pacijenata s PPHN u uvjetima bez iNO i ECMO terapijske mogućnosti.[93]

## 4.8. Ishod liječenja

U studijama novorođenčadi koja su preživjela PPHN i/ili korištenje ECMO potpore dokazan je povećan rizik usporenog rasta i razvoja, motoričkih deficita i slušnih poteškoća u usporedbi sa zdravim kontrolama.[94,95,96,97,98,99] Upotreba iNO u terapiji u dugoročnom praćenju pacijenata nije se pokazala rizičnom za mentalni i psihomotorni razvoj. Također nije dokazano oštećenje plućne funkcije u kasnijem dojenačkom razdoblju kod novorođenčadi sa PPHN liječenih s iNO.[100,101]

Svoj novorođenčadi s teškim oblikom PPHN koja su liječena iNO i/ili ECMO potporom preporučuju se redovne kontrole psihomotornog razvoja. Tijekom djetinjstva kontrole su potrebne u razmacima od 6 mjeseci do godine dana, te nakon djetinjstva ukoliko postoje abnormalnosti. Ispitivanje sluha preporučuje se prije otpusta iz bolnice te u dobi od 18 do 24 mjeseca.[69]

## 4.9. Kongenitalna srčana bolest pridružena PDK

Prisutnost teške srčane greške u novorođenčadi s PDK doprinosi povećanoj stopi mortaliteta. Najčešće srčane greške u pacijenata s PDK prema istraživanju Grupe za PDK na uzorku od 2636 pacijenata bile su: ventrikularni septalni defekt (118 pacijenata), opstrukcija luka aorte (42 pacijenta), univentrikularno srce (39 pacijenata) i tetralogija Fallot (31 pacijent). Preživljenje novorođenčadi s hemodinamski značajnom srčanom greškom u odnosu na onu bez srčane greške iznosila je 41% prema 70%.[102] Razlozi za ovakav ishod leže u hemodinamskim poremećajima koji doprinose slabijoj oksigenaciji arterijske krvi i pogoršavaju acidozu, ali i u češćem korištenju ECMO potpore u liječenju novorođenčadi koja osim PDK ima i kongenitalnu srčanu bolest.

U registru ECMO skupine od 3342 novorođenčadi s PDK u razdoblju od 1998. do 2010., njih 10% imalo je pridruženu srčanu grešku i u čak 91% hemodinamska nestabilnost zahtijevala je dugotrajnu upotrebu ECMO potrebe, a stopa preživljenja pri otpustu iz bolnice iznosila je 47%.[103]

# 5. OPERATIVNO LIJEČENJE NOVOROĐENČADI S PDK

## 5.1. Kirurški zahvati

Kirurško zbrinjavanje PDK sastoji se od repozicije abdominalnih organa iz torakalne u abdominalnu šupljinu i zatvaranja defekta dijafragme. Defekt je moguće zatvoriti različitim metodama, od kojih su 3 najčešće:

1. Primarno zatvaranje suturama
2. Zatvaranje korištenjem "zakrpe" (gore-tex patch)
3. Zatvaranje metodom split flap

Svaka od ovih metoda nosi različite rizike od komplikacija. Kod zatvaranja defekta samo suturama dolazi do povišenja tlaka u torakalnoj šupljini i smanjenja popustljivosti dijafragme (compliance). Kod korištenja patch metode povećava se rizik od infekcije rane i deformiteta prsnog koša. [104] Ukoliko se abdominalni sadržaj ne može iz prve potisnuti u abdominalnu šupljinu, može se koristiti privremeni abdominalni "silo", odnosno dakronska vrećica u koju se smjeste abdominalni organi dok se abdominalna šupljina ne proširi dovoljno kako bi se organi mogli smjestiti. Treća se kirurška metoda koristi rjeđe, prilikom zatvaranja velikih defekata kod kojih je primarno zatvaranje nemoguće. Defekt dijagfragme nadomješta se tkivom mišića abdominalnog zida: m. obliquus internus i m. transversus abdominis. Subkostalna incizija radi se 4-5 cm ispod rebrenog luka kako bi se osigurala dovoljna dužina mišića za nadomještanje defekta.[105]

## 5.2. Određivanje vremena za operaciju

Od prvih izvješća o kirurškom zbrinjavanja PDK iz 1940. pa sve do sredine 1980.-tih PDK se tretirala kao hitno kirurško stanje i zbrinjavala operacijom neposredno po pojavljivanju simptoma bolesti. Follow up studije pokazale su međutim kako je stopa preživljenja novorođenčadi zbrinjavane ovom metodom tijekom 30 godina ostala na istoj vrijednosti od otprilike 50%.

Početkom 1980.-tih prepoznato je da su hipoplazija pluća i plućna hipertenzija glavne odrednice preživljenja te da novorođenčad s blažim stupnjevima hipoplazije pluća i reverzibilnom plućnom hipertenzijom ima bolje stope preživljenja u usporedbi s onom

rođenom s težim stupnjem hipoplazije i ireverzibilnom plućnom hipertenzijom.[106]S vremenom se patofiziologija PDK sve bolje poznavala i koncept hitne kirurške intervencije promijenio se na koncept predoperativne stabilizacije, kirurškog zahvata te postoperativne njege u svrhu liječenja plućne hipertenzije.[40]

Današnje stope preživljenja kod korištenja ovog pristupa uz selekciju pacijenata za ECMO znatno su se poboljšale te se u nekim radovima navode stope od čak 79% do 92% ovisno o instituciji.[35,37-39]

U retrospektivnoj studiji Reickerta et al. uspoređene su stope preživljenja djece iz istog centra koja su liječena konceptom rane kirurške intervencije (stopa preživljenja iznosila je 56%) u odnosu na novorođenčad liječenu konceptom predoperativne stabilizacije (preživljenje je iznosilo 79%)**.**[37]

Ovom je studijom nepobitno dokazana prednost predoperativne stabilizacije pacijenata te su potom definirane smjernice Grupe za istraživanje PDK o vremenu poduzimanja kirurškog zahvata koje ovise o težini respiratornog distresa novorođenčeta:

- Kod pacijenata s blagim simptomima respiratornog distresa na minimalnoj suportivnoj terapiji kirurški se zahvat može izvesti nakon 48-72h.
- Kod pacijenata bez hipoplazije pluća ili s blažim stupnjem hipoplazije i reverzibilnom plućnom hipertenzijom kirurški je zahvat potrebno odgoditi dok se ne postigne barem kratkotrajna rezolucija plućne hipertenzije i poboljšanje popustljivosti pluća.[107] U takvim slučajevima obično se nakon razdoblja od 5 do 10 dana uspije postići stabilizacija pacijenata te je nakon toga razdoblja moguća kirurška intervencija.
- Kod manjeg broja pacijenata s teškom hipoplazijom pluća i/ili ireverzibilnom plućnom hipertenzijom koja ne odgovara niti na konvencionalnu terapiju niti na korištenje ECMO jedino što preostaje jest povlačenje suportivne terapije i pokušaj kirurškog zahvata .
- Kod pacijenata koji zahtijevaju ECMO potporu postoje kontroverzni podaci u preporukama o vremenu kirurškog zahvata:

1. pristup potiče kirurški zahvat dok je novorođenče na ECMO stroju uz predoperativnu terapiju aminokaproičnom kiselinom (Amicar) u svrhu smanjivanja

rizika od krvarenja.[108] Budući da hemoragijske komplikacije nose visoku smrtnost predložene su i dodatne mjere poput aplikacije fibrinskog ljepila na liniju sutura i izbjegavanje prekomjernog rastezanja listova dijafragme.[109]

2. pristup potiče odgađanje kirurškog zahvata do trenutka kada je pacijent dovoljno stabilan za odvajanje od uređaja za izvantjelesnu oksigenaciju, odnosno nakon rezolucije plućne hipertenzije.[110]

3. pristup potiče skidanje s ECMO uređaja i povratak konvencionalnoj ventilaciji uvijek prije kirurškog zahvata.[57]

## 5.3. Postoperativne komplikacije novorođenčadi s PDK

Najteža poslijeoperacijska komplikacija jest povratak plućne hipertenzije.[53,111]Od drugih postoperativnih komplikacija mogu se naći: krvarenje, hilotoraks i infekcija zakrpe ("patch infection").

Kasne komplikacije uključuju: kroničnu respiratornu bolest, povratak hernije, probleme sa zakrpom, abnormalnosti kralježnice i prsnog koša, gastrointestinalne tegobe i neurološke posljedice bolesti.[112]

### 5.3.1. Krvarenje i infekcije

Budući da krvarenje i infekcije spadaju u opće komplikacije bilo kojeg kirurškog zahvata, valja napomenuti da se poduzimaju profilaktičke mjere za njihovo sprečavanje. Sva novorođenčad predoperativno i postoperativno prima antibiotsku terapiju penicilinom i gentamicinom/garamicinom, a ukoliko se unatoč profilaktičkoj terapiji postoperativno javljaju klinički i laboratorijski znakovi sepse (rast upalnih parametara u laboratorijskim nalazima: prokalcitonin, CRP, porast ili pad leukocita), rade se pretrage: hemokultura, urinokultura, bris rane te kultura brisa endotrahealnog tubusa ili brisa traheje radi korekcije antibiotske terapije i specifičnog liječenja. Od antibiotika koji se uvode najčešće su u primjeni meropenem, radi njegovog širokog spektra (Gram+, Gram- bakterije, Pseudomonas i anaerobne bakterije) te vankomicin ukoliko se sumnja na MRSA sepsu. Kod postoperativnog krvarenja, važno je pronaći ishodište i zaustaviti krvarenje kirurškim zahvatom (podvezivanjem krvne žile, elektrokoagulacijom), evakuirati nakupljenu tekućinu u prsištu putem torakalnog drena i intravenski

nadoknaditi gubitak volumena (kristaloidnim ili koloidnim otopinama ovisno o veličini krvarenja) te ukoliko je potrebno dati koncentrat eritrocita.

### 5.3.2. Hilotoraks

Hilotoraks predstavlja nakupinu limfe u pleuralnom prostoru koja nastaje uslijed ozljede ductusa thoracicusa ili nekog od njegovih glavnih pritoka. Incidencija hilotoraksa kod operacija u torakalnoj šupljini iznosi oko 1%. Kod djece upravo operacije na srcu i plućima dovode do 69% do 85% svih hilotoraksa.[113] Klinička se slika razvija ovisno o brzini nakupljanja tekućine u pleuralnom prostoru. Obično su pacijenti bez simptoma tijekom 7 do 10 dana od operacije, a zatim se javljaju:

- Dispneja
- Tahipneja
- Znakovi pleuralnog izljeva (perkutorna muklina, auskultacijski odsutan šum disanja)

Sumnja na hilotoraks može se postaviti i na temelju povećanog nakupljanja tekućine na torakalni dren (više od 400 do 600 ml u 8h) nakon operacije.

Moguć je i nagli razvoj kliničke slike uslijed brzog nakupljanja tekućine, takozvani tenzijski hilotoraks. Pacijent se prezentira naglo nastalom hemodinamskom i respiratornom insuficijencijom.

U diferencijalnoj dijagnozi važno je isključiti empijem i hematotoraks. Od dijagnostičkih je pretraga stoga preporučljivo napraviti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom te albumine i elektrolite radi procjene nadoknade.

RTG toraksa pokazivat će pleuralni izljev (homogeno zasjenjenje plućnog krila s laterouzlaznom granicom). Važno je procijeniti je li izljev obostran te ima li znakova pomaka medijastinalnih struktura. Ponekad je korisna i CT pretraga pluća, ukoliko nismo sigurni radi li se o hilotoraksu, a kod planiranja kirurške intervencije može se napraviti limfangiografija radi pronalaska točnog mjesta ozljede.

Kako bi se potvrdila dijagnoza hilotoraksa, potrebno je analizirati sadržaj triglicerida u tekućini koja izlazi na torakalni dren. Ukoliko tekućina sadrži više od 110 mg/dL triglicerida s 99% sigurnošću možemo reći da se radi o hilotoraksu. Kod vrijednosti od

50 do 110 mg/dL pleuralnu tekućinu potrebno je analizirati u potrazi za hilomikronima i esterima kolesterola.

Hilotoraks može se liječiti konzervativno ili kirurški. Važno je kod oba pristupa smanjiti produkciju limfe, drenirati i obliterirati pleuralni prostor, nadoknađivati tekućinu i nutritivne tvari i zbrinjavati disanje. Važno je napomenuti da se ductus thoracicus u 50% pacijenata spontano zatvara. Ukoliko pacijent nema simptome ili su oni blagi preporučuje se dreniranje hilotoraksa radi dekompresije pleuralnog prostora i širenja plućnog tkiva te redukcija proizvodnje limfe uvođenjem potpune parenteralne prehrane ili pri hranjenju na usta provoditi dijetu s ograničenjem unosa masti sa srednjelančanim trigliceridima. Nekoliko studija opisalo je kao učinkovitu terapiju somatostatinom u intravenskoj primjeni u dozama od 3.5 do 12 mcg/kg/h. Ova se terapija preporuča kada korist nadmašuje nuspojave somatostatina poput dijareje, hipoglikemije i hipotenzije.[114]

Indikacije za kirurški zahvat su slijedeće:

- Nakupljanje limfe neprestano tijekom 2 tjedna unatoč konzervativnim mjerama liječenja
- Metaboličke komplikacije, elektrolitni disbalans ili imunosupresija
- Lokulirani hilotoraks, fibrinski ugrušci, zarobljeno plućno krilo

Točno vrijeme za provođenje operativnog zahvat u literaturi je kontroverzno i ovisi prvenstveno o pacijentovom općem stanju. Preporučuje se svakako prije operacije locirati točno mjesto rupture ductusa thoracicusa pomoću limfangiografije, davanjem otopine masnih kiselina dugih lanaca na usta ili nazogastričnu sondu (60-90 mL/h tijekom 3-6h dok se na torakalnom drenu ne pojavi mliječnobijela tekućina) kako bi se potaknula produkcija limfe ili injekcijom 1% Evansovog plavila u dorzum stopala.[115]

Kirurške opcije:

- Ligacija ductusa thoracicusa predstavlja zlatni standard. Ligacija se obično obavlja između 8. i 12. Rebra putem otvorene desnostrane torakotomije ili torakoskopski.[116,117]
- Uspostava pleuroperitonealnog shunta kod refrakternog hilotoraksa. Ovaj postupak nosi rizik infekcije i opstrukcije shunta.

- Pleurektomija ukoliko se drugim metodama ne uspijeva sanirati hilotoraks.

Ukoliko se ne liječi na vrijeme hilotoraks može dovesti do pothranjenosti i imunosupresije novorođenčeta. Ova komplikacija nosi mortalitet od otprilike 10% u tercijarnim centrima.

### 5.3.3. Plućna hipertenzija i funkcija pluća nakon operacije

Kroz ovaj pregledni članak nekoliko je puta naglašavana važnost predoperativne stabilizacije plućne hipertenzije u svrhu započinjanja kirurškog zahvata i bolje prognoze. Ipak nekada rezoluciju plućne hipertenzije nije moguće postići predoperativno te se ona nastavlja i u poslijeoperacijskom periodu, a u neke se novorođenčadi nakon primarne stabilizacije i kirurške intervencije ponovno razvije plućna hipertenzija koja zahtijeva upotrebu ECMO. Primijećena je veća učestalost ovakvog ishoda u pacijenata kod kojih je bila nužna upotreba ECMO uređaja u liječenju.[65]

Unatoč hipoplaziji pluća studije pokazuju da oni pacijenti koji su preživjeli novorođenački period bez potrebe za ECMO uređajem imaju minimalne kliničke znakove plućne bolesti ili ih uopće nemaju. Ipak određene anatomske i fiziološke abnormalnosti pluća nalaze se i u ovih pacijenata.[118]

- U studiji Falconer et al. koja je uključivala funkcionalne plućne testove i rendgenograme pluća kod preživjelih pacijenata dokazana je ostatna plućna hipoplazija i hipoperfuzija pluća iako pacijenti nisu imali simptome plućne bolesti niti veću sklonost respiratornim infekcijama.[119]
- 3 su studije dokazale da se u pacijenata s PDK u kasnijem životnom razdoblju (6-18g) normaliziraju plućni volumeni (normalizacija $FEV_1$, FVC i drugih plućnih funkcionalnih testova), ali da ipsilateralno plućno krilo pokazuje slabiju perfuziju i veću vaskularnu rezistenciju.[120,121,122]

Studije pacijenata koji su liječeni korištenjem ECMO potpore također su pokazale poboljšanja u ventilacijskim parametrima na ipsilateralnom plućnom krilu, ali deficit perfuzije kod istih pacijenata koji je u prosjeku iznosio oko 50% [123]. Ovi su pacijenti također imali veću incidenciju bronhopulmonalne displazije, respiratornih infekcija, rehospitalizacija i kroničnih plućnih bolesti.[124,125,126]

Analizirajući ove rezultate daje se naslutiti da se plućna funkcija u preživjelih pacijenata s vremenom popravlja, ali u usporedbi s općom populacijom ovi su pacijenti u kasnijem tijeku života skloniji blagim do umjerenim stupnjevima opstrukcije dišnih puteva koja u pravilu dobro odgovara na bronhodilatacijsku terapiju. U follow-up studijama ovih pacijenata nalazi se nešto manji kapacitet pluća u naporu.[127] Opisana je i češća učestalost (do 50%) malformacija prsnog koša i kralježnice(pectus excavatum, pectus carinatum i skolioza).[128]

### 5.3.4. Povratak kile

Povratak kile javlja se u 2 do 22% preživjelih pacijenata. Učestalost povratka najveća je kod pacijenata koji zahtijevaju zakrpu („patch“) i ECMO potporu. Tipično se kila kod liječenja zakrpom vrati na središnjoj liniji. Sumnja na povratak kile postavlja se na temelju otežane respiracije i gastrointestinalnih smetnji, a potvrđuje nalazom rendgena toraksa (nativnim ili s kontrastom).[125,129] Upravo zbog rizika povratka kile potrebno je kod praćenja pacijenata redovno snimati rendgenogram toraksa, kako bi se ovo stanje na vrijeme dijagnosticiralo i rano započelo s liječenjem, dok je pacijent još uvijek respiratorno kompenziran.

### 5.3.5. Opstrukcija crijeva

U 10% pacijenata s PDK nakon operativnog zahvata može se razviti sekundarna crijevna opstrukcija zbog stvaranja priraslica. Nužna je rana dijagnoza ovog stanja i kirurški zahvat adheziolize[126,130]. Svi pacijenti sa PDK imaju malrotaciju crijeva i predispoziciju za razvoj volvulusa. Učestalost pojave volvulusa varira između 3 do 9%.[130,131] Važno je rano prepoznavanje stanja i hitna kirurška intervencija, zbog velikog rizika od ileusa, sepse i perforacije crijeva.

### 5.3.6. Komplikacije vezane uz zakrpu („Patch-related“)

Zakrpe se mogu kronično inficirati što zahtijeva njihovo uklanjanje i rekonstrukciju dijafragme, pri čemu se preferira korištenje nativnog tkiva[124]. Iako je upotreba zakrpe u rekonstrukciji dijafragme u ranijim serijama slučajeva bila povezana sa češćim povratkom kile (do 40%) , nove studije koje analiziraju povratak kile prilikom

korištenja Gore-Tex zakrpi pokazuju niske stupnjeve povratka kile (tek u 4 do 5% pacijenata).[132,133]

Potreba za rekonstrukcijom defekta zakrpom povezana je i sa većom učestalosti deformacija prsnog koša (pectus excavatum, pectus carinatum) i torakalne skolioze. Deformacije prsnog koša kod korištenja zakrpe opisuju se u čak 50% slučajeva[134,135]

### 5.3.7. Gastrointestinalne komplikacije

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) i dismotilitet crijeva spadaju u najčešće kronične komplikacije preživjelih pacijenata. U preglednom članku Reickerta et al. koji analizira devet istraživanja, srednja stopa pojave simptomatskog refluksa iznosila je 50%, a ukupno 18% pacijenata zahtijevalo je antirefluksnu terapiju.[136] Razvoj refluksne bolesti može se objasniti na temelju slijedećih anatomskih faktora[137,138,139]:

- Poremećenog gastroezofagealnog spoja uslijed pomaka medijastinalnih struktura i kompresije na području spoja jednjaka i želuca
- Skraćenja intraabdominalnog dijela ezofagusa
- Tupljeg Hisovog kuta (kut između stjenke ezofagusa i stjenke želudca na ezofagokardijalnom spoju)
- Deformiteta dijafragmalnih krura tijekom spajanja defekta
- Povećanja intraabdominalnog tlaka, zbog povećanog rada pri disanju
- Potencijalnogporemećaja inervacije

Zbog ovih patoanatomskih promjena, preživjela novorođenčad u kasnijem tijeku života pati od mnogih morbiditetnih stanja, posebice od GERB koji ponekad može zahtijevati i kiruršku intervenciju.[140]

Sljedeće studije slučajeva pokazuju učestalost GERB i operativnih zahvata u preživjelih pacijenata:

- 1. Studija (Diamond et al.) obuhvaćala je 86 pacijenata od kojih je 13 zahtijevalo antirefluksnu terapiju (fundoplikaciju u 10 slučajeva i gastrojejunalni presadak u 3 pacijenta). Na temelju multivarijantne analize pokazano je da je veća učestalost

GERB povezana s korištenjem zakrpe u rekonstrukciji i hernijacijom jetre u prsište.[141]

●2. studija (Su et al.) na uzorku od 39 pacijenata otkrila je GERB u njih 21, od kojih je 9 pacijenata zahtijevalo fundoplikaciju. Veći rizik pojave GERB bio je povezan s korištenjem zakrpe i upotrebom ECMO potpore.[142]

●U retrospektivnoj studiji (Peetsold et al.) na uzorku od 67 pacijenata njih 27 (45%) razvilo je GERB unutar prve dvije godine od operacije PDK. 9 pacijenata zahtijevalo je kirurški zahvat u svrhu liječenja. Multivarijantna analiza pokazala je korištenje zakrpe i intratorakalnu hernijaciju želuca kao rizične čimbenike za rani GERB.[143]

### 5.3.8. Pothranjenost

Čak 30 do 86% pacijenata s PDK tjelesnom težinom ne doseže iznad 5. centile. Rizični čimbenici za zaostajanje na dobivanju težine uključuju: prematurnu novorođenčad, dugotrajnu ventilaciju i potrebu za kisikom po otpustu.[144,145]

Mnogi pacijenti u ranom dojenačkom dobu razviju averziju prema hranjenju na usta. Kao etiološki čimbenici navode se refluksna bolest i potreba za suplementima. Incidencija upotrebe cjevčice za gastrostomu pri hranjenju raste s povećanjem preživljenja.[140]

### 5.3.9. Neurološke komplikacije

U novorođenačkom razdoblju ultrazvučnim i radiološkim pretragama mogu se identificirati intraventrikularno krvarenje, infarkti mozga, periventrikularna leukomalacija i nakupine tekućine izvan aksijalne linije. Navedene strukturalne promjene i odgođeno sazrijevanje mozga u novorođenčadi koja preživi tešku PKD najbolje pokazuju nalazi magnetske rezonancije.[146]

Ovi patoanatomski supstrati dugoročno dovode do brojnih neuroloških komplikacija koje se mogu pronaći u čak 30 do 80% preživjelih pacijenata, a uključuju kognitivne i motoričke poremećaje.[147,148,149] Upotreba ECMO potpore povezana je s povećanim

rizikom od oštećenja sluha koje zahtijeva uređaj za amplifikaciju signala (učestalost u preživjelih iznosi 30 do 50%).[145,150]

Rizični čimbenici povezani s motoričkim poremećajima u razvoju opisani u longitudinalnoj studiji (Danzer et al.) koja je pratila 47 djece s PDK kroz prve 3 godine života uključivali su: hernijaciju jetre, prematuritet, potrebu za kisikom nakon 30. dana života, kasniji otpust iz bolnice, periventrikularnu leukomalaciju i inicijalni hipotonus muskulature.[151]

# 6. PREŽIVLJENJE, PROGNOZA I PREPORUKE PO OTPUSTU

## 6.1. Preživljenje novorođenčadi s PDK

U najboljim tercijarnim centrima za zbrinjavanje novorođenčadi posljednjih se godina zabilježava znatno bolja stopa preživljenja, koja ovisno o centru iznosi od 70 do 92%.[35,37,152]

Ovakvi rezultati pripisuju se prvenstveno promjeni u protokolu liječenja, odnosno prelasku s hitne kirurške intervencije na intenzivnu predoperativnu njegu i izbjegavanju oštećenja pluća poštednom mehaničkom ventilacijom.

Unatoč ovim optimističnim izvješćima, treba uzeti u obzir da se ona odnose prvenstveno na terminsku novorođenčad rođenu ili transferiranu u tercijarni centar pod nadzorom kojoj je u liječenju omogućen pristup naprednoj tehnologiji (ECMO potpora). Iznesene stope preživljenja ne obuhvaćaju mrtvorođenu djecu s PDK, novorođenčad koja je umrla izvan tercijarnog centra, kao ni abortirane fetuse.[153,154,155]

Upravo zbog kontinuirano visoke stope mortaliteta (ukupno oko 50%) kada se u statistiku uvrste svi pacijenti s PDK, nastojalo se u posljednje vrijeme liječiti ovo stanje raznim oblicima zahvata in utero s ciljem prevencije plućne hipoplazije i osiguravanja adekvatnog rasta plućnog tkiva. U istraživanjima se spominju zahvati poput:

- Prenatalne dekompresije toraksa: Ovi zahvati su obustavljeni, zbog brojnih letalnih ishoda uslijed pritiska na umbilikalnu venu (prilikom pomicanja lijevog

jetrenog režnja u abdomen) kao i zbog randomizirane studije koja nije pokazala bolje rezultate u odnosu na postnatalno zbrinjavanje.[156,157]

- Trahealne okluzije: dokazano je da okluzija traheje u fetalnom razdoblju nadvladava efekt kompresije pluća fetusa s PDK te se plućarazviju u puno većem opsegu u smislu alveolarne veličine, ali ne dosegne adekvatnu zrelost i funkciju surfaktanta. Isto tako zabilježeno je znatno skraćenje trajanja gestacije u fetusa podvrgnutih ovom načinu liječenja.[158,159] Današnji najnoviji protokol minimalno invazivne kirurgije sa zahvatom fetalne endoskopske balonske trahealne okluzije pokazuje najbolje rezultate ovim načinom liječenja sa stopama preživljenja najugroženijih fetusa i do 50%.[160]

Osim kirurških zahvata nastojalo se ubrzati sazrijevanje pluća fetusa s PDK davanjem kortikosteroidne terapije majci, ali zasada nema uvjerljivih dokaza o učinkovitosti njihove primjene. [161]

Čimbenici koji su povezani s nižim stopama preživljenja uključuju:

●Nižu gestacijsku dob pri rođenju: Iz izvješća registra prirođene dijafragmalne kile (eng. *Congenital Diaphragmatic Hernia Registry*, CDHR) prematurna novorođenčad ima nižu stopu preživljenja (54% prema 73%), te manju učestalost operativnih zahvata (69% prema 86%) i upotrebe ECMO potpore (26% prema 33%).[162] Kod prematurne novorođenčadi također se češće nalaze kromosomske anomalije i srčane greške.

● Pridružene velike srčane greške: Podaci CDHR pokazuju također da pacijenti s velikim srčanim greškama poput hipoplastičnog lijevog srca, opstruktivnih anomalija lijeve klijetke i transpozicije velikih krvnih žila imaju znatno niže stope preživljenja (36%) u odnosu na novorođenčad s malim (67%) ili bez srčanih grešaka (73%).[163]

● Težinu plućne hipertenzije: smatra se glavnim prediktorom uspjeha liječenja i preživljenja u ranom postnatalnom periodu te teža plućna hipertenzija korelira sa znatno lošijim stopama preživljenja.[164]

● Potrebu za transportom: U većini studija novorođenčad rođena izvan tercijarnog centra te transportirana neposredno po inicijalnom zbrinjavanju imala je niže stope preživljenje od novorođenčadi porođene u tercijarnom centru.[165,166]

● Nisku saturaciju preduktalne krvi kisikom: Preživljenje je lošije u novorođenčadi čije su saturacije preduktalne krvi kisikom bile ispod 85% u prva 24 sata.[167]

● Veličina defekta: Djeca s velikim defektima imaju lošije ishode liječenja.[168]

● Desnostrane lezije u odnosu na ljevostrane: Istraživanja odnosa preživljenja i komplikacija liječenja desnostranih u odnosu na ljevostrane kile razlikuju se te je time nejasno utječe li strana kile na ukupno preživljenje. U seriji od 267 pacijenata težina je bolesti kao i preživljenje bila lošija u desnostranih PDK (50 postotno preživljenje prema 75 postotnom).[169] Novorođenčad s desnim kilama češće je zahtijevala upotrebu ECMO (40% prema 15%) i korištenje zakrpe u korekciji defekta dijafragme (76% prema 41%). Druga studija slučajeva koja je obuhvatila 220 pacijenata nije dokazala statistički značajnu razliku u preživljenju kod pacijenata s desnostranom kilom u odnosu na pacijente s ljevostranom.[164]

## 6.2. Preporuke po otpustu

Zbog brojnih komorbiditetnih stanja pacijenata s PDK (kronična plućna bolest, odgođeni psihomotorni razvoj, gastroezofagealna refluksna bolest, oštećenje sluha, zaostalost u rastu) čak i nakon otpusta iz bolnice, ovi pacijenti ostaju izazov za daljnje liječenje i skrb. U svrhu liječenja ovih komplikacija potreban je strukturirani protokol praćenja ovih pacijenata koji uključuje multidisciplinarni pristup.

2008. godine Kirurška sekcija Američkog udruženja pedijatara publicirala je plan za prepoznavanje i liječenje komorbiditeta vezanih uz PDK koji uključuje slijedeće:[170]

● Redovite sistematske preglede s mjerenjem parametara rasta i razvoja: tjelesna visina, tjelesna težina, indeks tjelesne mase

● Rendgenogram toraksa ako je u kirurškom liječenju korištena zakrpa

● Testove plućne funkcije ovisno o kliničkom statusu

● Profilaksu infekcije respiratornim sincicijskim virusom (RSV)

● Ultrazvuk srca ukoliko su postojale abnormalnosti na inicijalnom ili ukoliko je pacijent izložen terapiji kisikom

● Ultrazvučne i radiološke pretrage mozga ukoliko su inicijalne bile patološkete kod ispada u neurološkom statusu, kod korištenja zakrpe u kirurškom liječenju i kod korištenja ECMO potpore

● Evaluaciju sluha

● Upitnik o hranjenju

● Pregled gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava ovisno o kliničkom statusu

● Probir za skoliozu i deformitete prsnog koša

# 7. ZAKLJUČAK

Na kraju ovog preglednog članka može se zaključiti da se u posljednja dva desetljeća protokol zbrinjavanja novorođenčadi s PDK iz temelja promijenio. Nekadašnje tretiranje PDK kao hitnog kirurškog stanja zamijenio je pristup preoperativne stabilizacije i odgođenog kirurškog liječenja te uvođenje potpore izvantjelesnom membranskom oksigenacijom za pacijente s najtežom kliničkom slikom. Ovakav je stav rezultat brojnih istraživanja koja su pokazalada je glavni prediktorni čimbenik ishoda težina plućne hipertenzije. Prije operacije važno je stoga postići rezoluciju plućne hipertenzije i stabilizaciju respiratornih parametara. U terapiji se treba nastojatipoštedno mehanički ventilirati pacijente te se podržava takozvana permisivna hiperkapnija s ciljnim vrijednostima PaCO2 od 40 do 50 mmHg. Osim barotraume hipoplastičnih pluća, važno je izbjeći i oštećenje slobodnim radikalima kisika te se toleriraju PaO2 od 50 do 90mmHg (SaO2>90%). Radi osiguravanja adekvatne perfuzije tkiva potrebno je nadoknađivati volumen te davati inotropne lijekove. Kod korekcije acidoze trebalo bi upotrebljavati bikarbonate samo kada je to neizbježno, jer nije dokazana njihova učinkovitost.Od dodatnih mjere preporučaju se inhalacije NO, a ECMO potporu treba upotrijebiti u krajnjoj nuždi kada konvencionalne metode ne uspijevaju regulirati plućnu hipertenziju. Svoj je novorođenčadi na mehaničkoj ventilaciji, a pogotovo postoperativno važno u terapiju uvesti antibiotsku profilaksu ampicilinom i gentamicinom, te ju korigirati prema razvoju kliničke slike i laboratorijskim nalazima. Ukoliko se nakon operacije na torakalnom drenu pojačano nakuplja tekućina važno je isključiti hilotoraks kao komplikaciju te ukoliko je potrebno provesti liječenje smanjenjem produkcije limfe, dreniranjem i obliteracijom pleuralnog prostora, nadoknađivati tekućinu i nutritivne tvari i zbrinjavati disanje.

Na kraju se ne smije zaboraviti da preživjeli pacijenti nose visok rizik od kroničnih komorbiditeta, prvenstveno refluksne bolesti, respiratornih smetnji i usporenog rasta i razvoja te ih je potrebno redovno naručivati na kontrolne preglede u specijalističke ambulante. S obzirom na relativno mali broj studija koje dugoročno prate preživjele pacijente u budućnosti je nužno provesti iste kako bi se definirale detaljne smjernice za postupanje po otpustu i unaprijedila zdravstvena njega ovih pacijenata, a time i njihova kvaliteta života.

# 8. ZAHVALE

Za pomoć u nabavljanju literature, numeriranju iste i poticanju i podršci posebno zahvaljujem svojoj sestri blizanki Ivi Pritišanac. Zahvaljujem također i Klinici za dječju kirurgiju te Jedinici intenzivnog liječenja novorođenčadi koja mi je omogućila pristup povijestima bolesti pacijenata s PDK liječenih na KBC „Rebro“. Zahvaljujem se i svom mentoru, profesoru Tomislavu Luetiću za pomoć pri pisanju i uređivanju rada.

# 9. LITERATURA

[1]Slavotinek AM. The genetics of congenital diaphragmatic hernia. Semin Perinatol 2005; 29:77.

[2]Clugston RD, Klattig J, Englert C, et al. Teratogen-induced, dietary and genetic models of congenital diaphragmatic hernia share a common mechanism of pathogenesis. Am J Pathol 2006; 169:1541.

[3]Gibbs DL, Rice HE, Farrell JA, et al. Familial diaphragmatic agenesis: an autosomal-recessive syndrome with a poor prognosis. J Pediatr Surg 1997; 32:366.

[4]Narayan H, De Chazal R, Barrow M, et al. Familial congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnosis, management, and outcome. Prenat Diagn 1993; 13:893.

[5]Holder AM, Klaassens M, Tibboel D, et al. Genetic factors in congenital diaphragmatic hernia. Am J Hum Genet 2007; 80:825.

[6]Lurie IW. Where to look for the genes related to diaphragmatic hernia? Genet Couns 2003; 14:75.

[7]Gallot D, Marceau G, Coste K, et al. Congenital diaphragmatic hernia: a retinoid-signaling pathway disruption during lung development? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005; 73:523.

[8]Enns GM, Cox VA, Goldstein RB, et al. Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review. Am J Med Genet 1998; 79:215.

[9]Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF, Honoré LH. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. Teratology 1992; 46:555.

[10]Hedrick HL, Crombleholme TM, Flake AW, et al. Right congenital diaphragmatic hernia: Prenatal assessment and outcome. J Pediatr Surg 2004; 39:319.

[11]Pober, BR, Russell, MK, Ackerman, KG. Congenital diaphragmatic hernia overview. GenerReviews 2006. available at www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=cdh-ov

[12]Eren S, Ceviz N, Alper F. Congenital diaphragmatic eventration as a cause of anterior mediastinal mass in the children: imaging modalities and literature review. Eur J Radiol 2004; 51:85.

[13]Elhalaby EA, Abo Sikeena MH. Delayed presentation of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int 2002; 18:480.

[14]BINGHAM JA. Herniation through congenital diaphragmatic defects. Br J Surg 1959; 47:1.

[15]Tsang TM, Tam PK, Dudley NE, Stevens J. Diaphragmatic agenesis as a distinct clinical entity. J Pediatr Surg 1995; 30:16.

[16]Pober BR, Lin A, Russell M, et al. Infants with Bochdalek diaphragmatic hernia: sibling precurrence and monozygotic twin discordance in a hospital-based malformation surveillance program. Am J Med Genet A 2005; 138A:81.

[17]Taylor GA, Atalabi OM, Estroff JA. Imaging of congenital diaphragmatic hernias. Pediatr Radiol 2009; 39:1.

[18]Crane JP. Familial congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnostic approach and analysis of twelve families. Clin Genet 1979; 16:244.

[19]Pober BR. Genetic aspects of human congenital diaphragmatic hernia. Clin Genet 2008; 74:1.

[20]Puri P, Gorman F. Lethal nonpulmonary anomalies associated with congenital diaphragmatic hernia: implications for early intrauterine surgery. J Pediatr Surg 1984; 19:29.

[21]Witters I, Legius E, Moerman P, et al. Associated malformations and chromosomal anomalies in 42 cases of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia. Am J Med Genet 2001; 103:278.

[22]Sweed Y, Puri P. Congenital diaphragmatic hernia: influence of associated malformations on survival. Arch Dis Child 1993; 69:68.

[23]Graham G, Devine PC. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. Semin Perinatol 2005; 29:69.

[24]Bloss RS, Aranda JV, Beardmore HE. Congenital diaphragmatic hernia: pathophysiology and pharmacologic support. Surgery 1981; 89:518.

[25]Lotze A, Knight GR, Anderson KD, et al. Surfactant (beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidence of persistent surfactant deficiency. J Pediatr Surg 1994; 29:407.

[26]WilcoxDT, GlickPL, KaramanoukianHL, HolmBA. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. IX: Correlation of surfactant maturation with fetal cortisol and triiodothyronine concentration. J Pediatr Surg 1994; 29:825.

[27]Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian HL, et al. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. XII: Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol concentrations do not predict surfactant status in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1995; 30:410.

[28]Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthus I, Robert-Gnansia E, Francannet C, Laurichesse-Delmas H, Jani J, Coste K, Deprest J, Labbe A, Sapin V, Lemery D.:Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study.Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Mar;29(3):276-83.

[29]Gregory GA, Kitterman JA. Lesions of the diaphragm. 19th ed Rudolph's PediatricsAppleton and Lange: Norwalk, CT, 1991, 1474-7.

[30]Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr 2010; 156:495.

[31]Sakurai M, Donnelly LF, Klosterman LA, Strife JL. Congenital diaphragmatic hernia in neonates: variations in umbilical catheter and enteric tube position. Radiology 2000; 216:112.

[32]Ladd W, Gross R. Abdominal Surgery of Infancy and Childhood, W.B. Saunders, Philadelphia 1941.

[33]GROSS RE. Congenital hernia of the diaphragm. Am J Dis Child 1946; 71:579.

[34]Wung JT, Sahni R, Moffitt ST, et al. Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube. J Pediatr Surg 1995; 30:406.

[35]Frenckner B, Ehrén H, Granholm T, et al. Improved results in patients who have congenital diaphragmatic hernia using preoperative stabilization, extracorporeal membrane oxygenation, and delayed surgery. J Pediatr Surg 1997; 32:1185.

[36]BolokerJ, BatemanDA, WungJT, StolarCJ. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. J Pediatr Surg 2002; 37:357.

[37]ReickertCA, HirschlRB, SchumacherR, etal. Effect of very delayed repair of congenital diaphragmatic hernia on survival and extracorporeal life support use. Surgery 1996; 120:766.

[38]Kays DW, Langham MR Jr, Ledbetter DJ, Talbert JL. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. Ann Surg 1999; 230:340.

[39]Downard CD, Jaksic T, Garza JJ, et al. Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2003; 38:729.

[40]Logan JW, Rice HE, Goldberg RN, Cotten CM. Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies. J Perinatol 2007; 27:535.

[41]Holly L Hedrick, N Scott Adzick, Congenital diaphragmatic hernia in the neonate. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.

[42]Van Meurs K, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? J Pediatr 2004; 145:312.

[43] http://emedicine.medscape.com/article/976034-workup#aw2aab6b5b5

[44] Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience. J Pediatr Surg 1997; 32:401

[45]Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. Am Rev Respir Dis 1987; 135:312.

[46]Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis 1988; 137:1159.

[47]Reynolds M, Luck SR, Lappen R. The "critical" neonate with diaphragmatic hernia: a 21-year perspective. J Pediatr Surg 1984; 19:364.

[48]Drummond WH, Gregory GA, Heymann MA, Phibbs RA. The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. J Pediatr 1981; 98:603.

[49]Datin-Dorriere V, Walter-Nicolet E, Rousseau V, et al. Experience in the management of eighty-two newborns with congenital diaphragmatic hernia treated with high-

frequency oscillatory ventilation and delayed surgery without the use of extracorporeal membrane oxygenation. J Intensive Care Med 2008; 23:128.

[50]Migliazza L, Bellan C, Alberti D, et al. Retrospective study of 111 cases of congenital diaphragmatic hernia treated with early high-frequency oscillatory ventilation and presurgical stabilization. J Pediatr Surg 2007; 42:1526.

[51]Van Meurs KP, Newman KD, Anderson KD, Short BL. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on survival of infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr 1990; 117:954.

[52]Langham MR Jr, Krummel TM, Bartlett RH, et al. Mortality with extracorporeal membrane oxygenation following repair of congenital diaphragmatic hernia in 93 infants. J Pediatr Surg 1987; 22:1150.

[53]Bailey PV, Connors RH, Tracy TF Jr, et al. A critical analysis of extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia. Surgery 1989; 106:611.

[54]Rothenbach P, Lange P, Powell D. The use of extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia. Semin Perinatol 2005; 29:40.

[55]Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal Life Support Registry Report 2004. ASAIO J 2005; 51:4.

[56]Downard CD, Wilson JM. Current therapy of infants with congenital diaphragmatic hernia. Semin Neonatol 2003; 8:215.

[57]Lally KP. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with congenital diaphragmatic hernia. Semin Pediatr Surg 1996; 5:249.

[58]Seetharamaiah R, Younger JG, Bartlett RH, et al. Factors associated with survival in infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. J Pediatr Surg 2009; 44:1315.

[59]Payne NR, Wright G, Kriesmer PJ, et al. Recurrent pulmonary arterial hypertension following neonatal treatment with extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care Med 1991; 19:1210.

[60]Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. Pediatrics 2000; 105:14.

[61]James M Adams, Jr, Ann R Stark, Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.

[62]Geggel RL, Murphy JD, Langleben D, et al. Congenital diaphragmatic hernia: arterial structural changes and persistent pulmonary hypertension after surgical repair. J Pediatr 1985; 107:457.

[63]Levin DL. Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in congenital left-sided diaphragmatic hernia. J Pediatr 1978; 92:805.

[64]Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, et al. Neonatal pulmonary hypertension--urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. N Engl J Med 2001; 344:1832.

[65]Murphy JD, Rabinovitch M, Goldstein JD, Reid LM. The structural basis of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. J Pediatr 1981; 98:962.

[66]Abman SH. Impaired vascular endothelial growth factor signaling in the pathogenesis of neonatal pulmonary vascular disease. Adv Exp Med Biol 2010; 661:323.

[67]Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. Pediatrics 2000; 105:14.

[68]Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012; 97:F223.

[69]American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. Pediatrics 2000; 106:344.

[70]Bhutani VK, Abbasi S, Sivieri EM. Continuous skeletal muscle paralysis: effect on neonatal pulmonary mechanics. Pediatrics 1988; 81:419.

[71]Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant. Semin Neonatol 2001; 6:85.

[72]Dempsey EM, Barrington KJ. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. J Perinatol 2007; 27:469.

[73]Tourneux P, Rakza T, Bouissou A, et al. Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. J Pediatr 2008; 153:345.

[74]Corbet AJ, Adams JM, Kenny JD, et al. Controlled trial of bicarbonate therapy in high-risk premature newborn infants. J Pediatr 1977; 91:771.

[75]Lawn CJ, Weir FJ, McGuire W. Base administration or fluid bolus for preventing morbidity and mortality in preterm infants with metabolic acidosis. Cochrane Database Syst Rev 2005; :CD003215.

[76]Ostrea EM Jr, Odell GB. The influence of bicarbonate administration on blood pH in a "closed system": clinical implications. J Pediatr 1972; 80:671.

[77]Aschner JL, Poland RL. Sodium bicarbonate: basically useless therapy. Pediatrics 2008; 122:831.

[78]Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, et al. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. Survanta in Term Infants Study Group. J Pediatr 1998; 132:40.

[79]Tworetzky W, Bristow J, Moore P, et al. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonary hypertension. Lancet 2001; 357:118.

[80]Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 1997; 131:55.

[81]Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group.Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med 1997; 336:597.

[82]Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group.Pediatrics 1998; 101:325.

[83]Finer NN, Barrington KJ.Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database Syst Rev 2006; :CD000399.

[84]Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Pediatrics 1997; 99:838.

[85] FDA prescibing information for iNO for hypoxic respiratory faliure. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020845s014lbl.pdf

[86]Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al. Safety of withdrawing inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics 1999; 104:231.

[87]GarcíaMartínez E, Ibarra de la Rosa I, Pérez Navero JL, et al. [Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension].AnPediatr (Barc) 2003; 59:110.

[88]Karatza AA, Narang I, Rosenthal M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with oral sildenafil. Respiration 2004; 71:192.

[89]Keller RL, Hamrick SE, Kitterman JA, et al. Treatment of rebound and chronic pulmonary hypertension with oral sildenafil in an infant with congenital diaphragmatic hernia. PediatrCrit Care Med 2004; 5:184.

[90]Baquero H, Soliz A, Neira F, et al. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. Pediatrics 2006; 117:1077.

[91] FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio in children with pulmonary hypertension. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm

[92]Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalani H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. Biol Neonate 2006; 89:1.

[93]Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Perinatol 2012; 32:608.

[94]Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). J Pediatr 2000; 136:611.

[95]Ellington M Jr, O'Reilly D, Allred EN, et al. Child health status, neurodevelopmental outcome, and parental satisfaction in a randomized, controlled trial of nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn.Pediatrics 2001; 107:1351.

[96]Rosenberg AA, Kennaugh JM, Moreland SG, et al. Longitudinal follow-up of a cohort of newborn infants treated with inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension. J Pediatr 1997; 131:70.

[97]Robertson CM, Finer NN, Sauve RS, et al. Neurodevelopmental outcome after neonatal extracorporeal membrane oxygenation. CMAJ 1995; 152:1981.

[98]Fligor BJ, Neault MW, Mullen CH, et al. Factors associated with sensorineural hearing loss among survivors of extracorporeal membrane oxygenation therapy. Pediatrics 2005; 115:1519.

[99]Eriksen V, Nielsen LH, Klokker M, Greisen G. Follow-up of 5- to 11-year-old children treated for persistent pulmonary hypertension of the newborn. ActaPaediatr 2009; 98:304.

[100]Rosenberg AA, Lee NR, Vaver KN, et al. School-age outcomes of newborns treated for persistent pulmonary hypertension. J Perinatol 2010; 30:127.

[101]Dobyns EL, Griebel J, Kinsella JP, et al. Infant lung function after inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn.PediatrPulmonol 1999; 28:24.

[102]Graziano JN, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Cardiac anomalies in patients with congenital diaphragmatic hernia and their prognosis: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. J Pediatr Surg 2005; 40:1045.

[103]Dyamenahalli U, Morris M, Rycus P, et al. Short-term outcome of neonates with congenital heart disease and diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. Ann Thorac Surg 2013; 95:1373.

[104]Tsai J, Sulkowski J, Adzick NS, et al. Patch repair for congenital diaphragmatic hernia: is it really a problem? J Pediatr Surg 2012; 47:637.

[105]Brant-Zawadzki PB, Fenton SJ, Nichol PF, et al. The split abdominal wall muscle flap repair for large congenital diaphragmatic hernias on extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg 2007; 42:1047.

[106]Rowe MI, Uribe FL. Diaphragmatic hernia in the newborn infant: blood gas and pH considerations. Surgery 1971; 70:758.

[107]Greenholz SK. Congenital diaphragmatic hernia: an overview. Semin Pediatr Surg 1996; 5:216.

[108]Dassinger MS, Copeland DR, Gossett J, et al. Early repair of congenital diaphragmatic hernia on extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg 2010; 45:693.

[109]Cullen ML. Congenital diaphragmatic hernia: operative considerations. Semin Pediatr Surg 1996; 5:243.

[110]Sigalet DL, Tierney A, Adolph V, et al. Timing of repair of congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation support. J Pediatr Surg 1995; 30:1183.

[111]Iocono JA, Cilley RE, Mauger DT, et al. Postnatal pulmonary hypertension after repair of congenital diaphragmatic hernia: predicting risk and outcome. J Pediatr Surg 1999; 34:349.

[112]Jancelewicz T, Chiang M, Oliveira C, Chiu PP. Late surgical outcomes among congenital diaphragmatic hernia (CDH) patients: why long-term follow-up with surgeons is recommended. J Pediatr Surg 2013; 48:935.

[113]Milonakis M, Chatzis AC, Giannopoulos NM, Contrafouris C, Bobos D, Kirvassilis GV, et al. Etiology and management of chylothorax following pediatric heart surgery. *J Card Surg*. Jul-Aug 2009;24(4):369-73.

[114]Shah D, Sinn JK. Octreotide as therapeutic option for congenital idiopathic chylothorax: a case series.*Acta Paediatr*. Nov 16 2011;

[115]Panthongviriyakul C, Bines JE. Post-operative chylothorax in children: an evidence-based management algorithm. *J Paediatr Child Health*. Dec 2008;44(12):716-21.

[116]Callari C, Perretta S, Diana M, Dagostino J, Dallemagne B, Marescaux J. Thoracoscopic management of chylothorax after esophagectomy. *Surg Endosc*. Nov 15 2011;

[117]Nath DS, Savla J, Khemani RG, Nussbaum DP, Greene CL, Wells WJ. Thoracic duct ligation for persistent chylothorax after pediatric cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. Jul 2009;88(1):246-51; discussion 251-2.

[118]Wohl ME, Griscom NT, Strieder DJ, et al. The lung following repair of congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr 1977; 90:405.

[119]Reid IS, Hutcherson RJ. Long-term follow-up of patients with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1976; 11:939.

[120]Falconer AR, Brown RA, Helms P, et al. Pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia. Thorax 1990; 45:126.

[121]Freyschuss U, Lännergren K, Frenckner B. Lung function after repair of congenital diaphragmatic hernia. Acta Paediatr Scand 1984; 73:589.

[122]Wohl ME, Griscom NT, Strieder DJ, et al. The lung following repair of congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr 1977; 90:405.

[123]Nagaya M, Kato J, Niimi N, et al. Analysis of patients with congenital diaphragmatic hernia requiring pre-operative extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Pediatr Surg Int 1998; 14:25.

[124]Hamutcu R, Nield TA, Garg M, et al. Long-term pulmonary sequelae in children who were treated with extracorporeal membrane oxygenation for neonatal respiratory failure. Pediatrics 2004; 114:1292.

[125]Van Meurs KP, Robbins ST, Reed VL, et al. Congenital diaphragmatic hernia: long-term outcome in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr 1993; 122:893.

[126]D'Agostino JA, Bernbaum JC, Gerdes M, et al. Outcome for infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: the first year. J Pediatr Surg 1995; 30:10.

[127]Trachsel D, Selvadurai H, Adatia I, et al. Resting and exercise cardiorespiratory function in survivors of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Pulmonol 2006; 41:522.

[128]Trachsel D, Selvadurai H, Bohn D, et al. Long-term pulmonary morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Pulmonol 2005; 39:433.

[129]Grethel E, Cortes R, Wagner A, et al. Prosthetic patches for congenital diaphragmatic hernia repair: surgisis versus gore-tex, American Pediatric Surgical Association, Phoenix, AZ 2005.

[130]Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, et al. Congenital diaphragmatic hernia: the hidden morbidity. J Pediatr Surg 1994; 29:258.

[131]Rescorla FJ, Shedd FJ, Grosfeld JL, et al. Anomalies of intestinal rotation in childhood: analysis of 447 cases. Surgery 1990; 108:710.

[132]Riehle KJ, Magnuson DK, Waldhausen JH. Low recurrence rate after Gore-Tex/Marlex composite patch repair for posterolateral congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2007; 42:1841.

[133]Jawaid WB, Qasem E, Jones MO, et al. Outcomes following prosthetic patch repair in newborns with congenital diaphragmatic hernia. Br J Surg 2013; 100:1833.

[134]Lally KP, Cheu HW, Vazquez WD. Prosthetic diaphragm reconstruction in the growing animal. J Pediatr Surg 1993; 28:45.

[135]Jancelewicz T, Vu LT, Keller RL, et al. Long-term surgical outcomes in congenital diaphragmatic hernia: observations from a single institution. J Pediatr Surg 2010; 45:155.

[136]Reickert C, Hirschl R. Congenital diaphragmatic hernia. In: Pediatric Surgery and Urology: Long Term Outcomes, Stringer MD, Oldham KT, Mouriquand PDE, Howard RH (Eds), W. B. Saunders, London 1998. p.131.

[137]Stolar CJ, Levy JP, Dillon PW, et al. Anatomic and functional abnormalities of the esophagus in infants surviving congenital diaphragmatic hernia. Am J Surg 1990; 159:204.

[138]Koot VC, Bergmeijer JH, Bos AP, Molenaar JC. Incidence and management of gastroesophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1993; 28:48.

[139]Kieffer J, Sapin E, Berg A, et al. Gastroesophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1995; 30:1330.

[140]Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? J Pediatr Surg 2006; 41:888.

[141]Diamond IR, Mah K, Kim PC, et al. Predicting the need for fundoplication at the time of congenital diaphragmatic hernia repair. J Pediatr Surg 2007; 42:1066.

[142]Su W, Berry M, Puligandla PS, et al. Predictors of gastroesophageal reflux in neonates with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2007; 42:1639.

[143]Peetsold MG, Kneepkens CM, Heij HA, et al. Congenital diaphragmatic hernia: long-term risk of gastroesophageal reflux disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51:448.

[144]Muratore CS, Utter S, Jaksic T, et al. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2001; 36:1171.

[145]Cortes RA, Keller RL, Townsend T, et al. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. J Pediatr Surg 2005; 40:36.

[146]Danzer E, Zarnow D, Gerdes M, et al. Abnormal brain development and maturation on magnetic resonance imaging in survivors of severe congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2012; 47:453.

[147]Reickert C, Hirschl R. Congenital diaphragmatic hernia. In: Pediatric Surgery and Urology: Long Term Outcomes, Stringer MD, Oldham KT, Mouriquand PDE, Howard RH (Eds), W. B. Saunders, London 1998. p.131.

[148]Tureczek I, Caflisch J, Moehrlen U, et al. Long-term motor and cognitive outcome in children with congenital diaphragmatic hernia. Acta Paediatr 2012; 101:507.

[149]Friedman S, Chen C, Chapman JS, et al. Neurodevelopmental outcomes of congenital diaphragmatic hernia survivors followed in a multidisciplinary clinic at ages 1 and 3. J Pediatr Surg 2008; 43:1035.

[150]Morini F, Capolupo I, Masi R, et al. Hearing impairment in congenital diaphragmatic hernia: the inaudible and noiseless foot of time. J Pediatr Surg 2008; 43:380.

[151]Danzer E, Gerdes M, D'Agostino JA, et al. Longitudinal neurodevelopmental and neuromotor outcome in congenital diaphragmatic hernia patients in the first 3 years of life. J Perinatol 2013; 33:893.

[152]Fredly S, Aksnes G, Viddal KO, et al. The outcome in newborns with congenital diaphragmatic hernia in a Norwegian region. Acta Paediatr 2009; 98:107.

[153]Mah VK, Zamakhshary M, Mah DY, et al. Absolute vs relative improvements in congenital diaphragmatic hernia survival: what happened to "hidden mortality". J Pediatr Surg 2009; 44:877.

[154]Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics 2003; 112:532.

[155]Brownlee EM, Howatson AG, Davis CF, Sabharwal AJ. The hidden mortality of congenital diaphragmatic hernia: a 20-year review. J Pediatr Surg 2009; 44:317.

[156]Harrison, M. R., Ross, N. A., & de Lorimier, A. A. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. III. Development of a successful surgical technique using abdominoplasty to avoid compromise of umbilical blood flow. J Pediatr Surg 1981, 16:934-942.

[157] Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, Farrell JA, Howell LJ, Rosen MA, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: A prospective trial. J Pediatr Surg 1997 Nov; 32:1637-1642.

[158] Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, Vanderwall KJ, Bealer JF, Howell LJ, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. J Pediatr Surg. 1996 Oct;31(10):1339-48.

[159] Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al: A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. N Engl J Med 349: 1916-1924, 2003

1. [160]Deprest J, Jani J, Gratacos E, Vandecruys H, Naulaers G, Delgado J, Greenough A, Nicolaides K: Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia: the European experience.Semin Perinatol. 2005 Apr;29(2):94-103.

2. [161]Lally KP, Bagolan P, Hosie S, Lally PA, Stewart M, Cotten CM, Van Meurs KP, Alexander G: Corticosteroids for fetuses with congenital diaphragmatic hernia: can we show benefit?J Pediatr Surg. 2006 Apr;41(4):668-74.

[162]Tsao K, Allison ND, Harting MT, et al. Congenital diaphragmatic hernia in the preterm infant. Surgery 2010; 148:404.

[163]Menon SC, Tani LY, Weng HY, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with cardiac defects and congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr 2013; 162:114.

[164]WynnJ, KrishnanU, AspelundG, etal. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management. J Pediatr 2013; 163:114.

[165]Aly H, Bianco-Batlles D, Mohamed MA, Hammad TA. Mortality in infants with congenital diaphragmatic hernia: a study of the United States National Database. J Perinatol 2010; 30:553.

[166]Nasr A, Langer JC, Canadian Pediatric Surgery Network. Influence of location of delivery on outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2011; 46:814.

[167]Yoder BA, Lally PA, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Does a highest pre-ductal O(2) saturation <85% predict non-survival for congenital diaphragmatic hernia? J Perinatol 2012; 32:947.

[168]Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group, Lally KP, Lally PA, et al. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics 2007; 120:e651.

[169]Fisher JC, Jefferson RA, Arkovitz MS, Stolar CJ. Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2008; 43:373.

[170]American Academy of Pediatrics Section on Surgery, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics 2008; 121:627.

# 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 14. veljače, 1990. godine u Osijeku, gdje sam završila osnovno i srednjoškolsko obrazovanje. Već u tome razdoblju pokazivala sam interes za prirodne znanosti te sam svake godine sudjelovala na državnim natjecanjima iz biologije, kao i na Međunarodnom susretu mladih istraživača u Ukrajini 2008. godine, na kojemu sam kao predstavnica Hrvatske osvojila zlatnu medalju. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2008. godine. Posljednje dvije godine moje područje interesa okupira pedijatrija i intenzivno liječenje što je inspiriralo i odabir ove teme diplomskog rada. Od postignuća u fakultetskom obrazovanju navela bih Dekanovu nagradu za najbolju studenticu 2010. godine, sudjelovanje na jednomjesečnoj studentskoj praksi na UKE Hamburg 2012., kao i brojna sportska postignuća u veslačkoj i plivačkoj sekciji fakulteta. Od 2008. godine u Crvenom križu grada Osijeka volontiram kao član Službe spašavanja života na vodi te sam ove godine nagrađena Diplomom za poseban doprinos u radu ove organizacije. Aktivno se služim engleskim, njemačkim i francuskim jezikom.