

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET



Miroslav M. Vukadin

**Klinička procena uspešnosti hirurških
metoda primarne odložene anastomoze i
zamene jednjaka gastričnim tubusom u
dece sa atrezijom jednjaka tipa „long gap“**

Doktorska disertacija

Beograd, 2015. godine

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**



Miroslav Vukadin

**CLINICAL EVALUATION OF SUCCESS
OF SURGICAL METHODS DELAYED
PRIMARY ANASTOMOSIS AND
ESOPHAGEAL REPLACEMENT WITH
GASTRIC TUBE AT CHILDREN WITH
LONG-GAP ESOPHAGEAL ATRESIA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015

MENTOR :

Prof. dr Aleksandar Maliković, vanredni profesor za užu naučnu oblast anatomija,
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

KOMENTOR:

Doc. dr Danica Jovanović, docent za užu naučnu oblast hirurgija sa anesteziologijom
(dečja hirurgija), Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Ivan Milović**, redovni profesor za užu naučnu oblast hirurgija sa anesteziologijom (dečja hirurgija), Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. **Prof. dr Milan Milisavljević**, redovni profesor za užu naučnu oblast anatomija, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. **Prof. dr Smiljana Marinković**, redovni profesor za užu naučnu oblast hirurgija sa anesteziologijom (dečja hirurgija), Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

DATUM ODBRANE: _____

ZAHVALNICA

Mentoru Prof. dr Aleksandru Malikoviću za strpljenje, razumevanje i veliku pomoć pri izradi doktorske disertacije

Komentoru Doc. dr Danici Jovanović za nesebičnu podršku u svakom trenutku pisanja ovog rada

Prof. dr Slobodanu Cvejiću, za svaku sugestiju pri izradi i kompletnu obradu statističkih podataka

Kolegama i setrama sa odeljenja abdominalne hirurgije i klinike za podršku

Članovima komisije za pomoć i sugestije

Porodici i prijateljima za podršku i razumevanje

Klinička procena uspešnosti hirurških metoda primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom u dece sa atrezijom jednjaka tipa „long gap“

REZIME

Cilj:

Uvažavajući činjenicu da je atrezija jednjaka tipa „long gap“ kongenitalna anomalija koja je najteža za dijagnostiku i lečenje u poređenju sa svim ostalim tipovima atrezije jednjaka (AJ) postavljeni ciljevi su bili sledeći: 1) Odrediti indikacije na osnovu kojih se odlučuje o tipu operativne metode kod atrezije jednjaka tipa „long gap“; 2) Uporediti uspeh lečenja atrezije jednjaka tipa „long gap“ operativnim metodama primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom; 3) Uporediti uspešnost primenjenih operativnih metoda na osnovu zajedničkih kriterijuma; 4) Oceniti relativni značaj prisustva komorbiditeta za uspeh lečenja atrezije jednjaka tipa „long gap“.

Metodologija:

Sprovedena studija se sastojala iz dva dela. Prvi deo studije se odnosio na vremenski period od 1999. do 2009. godine, obuhvatao je 60 pacijenata sa atrezijom jednjaka (sa ili bez traheozofagealne fistule) kod kojih su praćeni sledeći parametri: uzrast pacijenta, telesna masa na rođenju, ocena na rođenju („Apgar score“), gestacijska starost, vreme pristupanja operativnom zahvatu, respiratorni status, prisustvo ili odsustvo udruženih anomalija, postojanje postoperativnih komplikacija i mortalitet. Pacijenti su klasifikovani na osnovu kliničkih opšteprihvaćenih Spitz-ovih i Waterson-ovih prognostičkih kriterijuma. Za analizu podataka korišten je SPSS statistički program.

Drugi deo studije se odnosio na vremenski period 2010. do 2013. godine. Istraživanje je izvedeno u formi serije slučajeva koja je obuhvatala svu decu sa AJ tipa „long gap“, sa ili bez TEF, koja su operisana primenom primarne odložene anastomoze

(grupa A- 11 pacijenata) ili metodom zamene jednjaka gastričnim tubusom (grupa B- 18 pacijenata) u periodu od 1999. do 2013 godine (ukupno 29 pacijenata). U obe grupe, tokom postoperativnog perioda, posmatrani su: 1) Dužina rastojanja ("gap") između atretičnih delova jednjaka određivana na osnovu dijagnostičkih kriterijuma (specifične nativne radiografije, "bebigram" i "gap-o-gram") i hirurških kriterijuma (intraoperativni nalaz); 2) Patoanatomski tip dijagnostikovane atrezije određen na osnovu modifikovane Grossove klasifikacije, koja u ovom slučaju može biti AJ tipa "long gap" bez traheo-ezofagealne fistule ili AJ tipa "long gap" sa traheo-ezofagealnom fistulom (distalnom ili proksimalnom); 3) Gestacijska starost pacijenta; 4) Telesna masa pacijenta na rođenju; 5) Prisustvo ili odsustvo udruženih anomalija i 6) Respiratorni status pacijenta (ventilatorno nezavisni ili ventilatorno zavisni). Procenu uspeha u lečenju kod obe grupe pacijenata određivali smo na osnovu: 1) Vremena provedenog u jedinici intenzivne nege po obavljenom hirurškom zahvatu (do 4 nedelje ili duže od 4 nedelje), 2) Indeksa telesne mase (ITM) kao pokazatelja uhranjenosti koji je određivan u 6 navrata (u trenutku prijema i otpusta pacijenta, i potom nakon otpusta u periodima od 3 meseca, 6 meseci, 1 godine i 2 godine po izvedenom operativnom zahvatu, 3) Prisustva ili odsustva hirurških komplikacija (ranih i kasnih), 4) Dodatnih operativnih tretmana koji su izvedeni nakon hirurškog zahvata (gastrostoma, ezofagealna cervikostoma i dilataciona terapija stenoze), 5) Prisustvo ili odsustvo sepse 6) Pojava respiratornih komplikacija i 7) Učestalost mortaliteta.

Po obavljenoj proceni uspeha u lečenju za svaku grupu zasebno, uporedili smo uspeh u lečenju između grupa. Zbog malog broja analiziranih slučajeva, statistička analiza je počivala na neparametarskim metodama. Jednakost distribucija izučavanih obeležja je testirana Man-Vitni i Kolmogorov-Smirnov testom, veza između varijabli je testirana hi-kvadrat testom i koeficijentom kontingencije, kao i Spirmanovim koeficijentom korelacije.

Rezultati:

Kod 60 operisanih pacijenata (1999-2009) srednja vrednost telesne mase je iznosila 2660 grama, srednja ocena na rođenju („Apgar score“) je bila 9, a srednja vrednost gestacijske starosti je bila 38 nedelja. U prvih 48 sati po prijemu u zdravstvenu ustanovu je operisano 85% pacijenata. Ustanovljeno je da telesna masa na rođenju,

ocena na rođenju, gestacijska starost i vreme pristupanja operativnom zahvatu značajno utiču na mortalitet obolelih od atrezije jednjaka. Loš respiratorni status je imalo 35% pacijenata u trenutku prijema, a udružene anomalije su bile prisutne kod 41% pacijenata. Respiratorni status i udružene anomalije značajno utiču na ishod lečenja atrezija jednjaka, nezavisno od tipa atrezije. Tip atrezije jednjaka nije značajno uticao na mortalitet dok je dužina rastojanja između atretičnih delova jednjaka imala značajan uticaj na mortalitet ove grupe pacijenata. Kod 24 pacijenta (40%) nije bilo postoperativnih komplikacija. Sepsa je bila prisutna kod 15% pacijenata u ovom uzorku. Ukupan mortalitet je bio 28%. Sepsa je bila glavni uzročnik smrtnosti kod ovih pacijenata. Hirurške komplikacije nisu uticale na nastanak sepse, ali su značajno uticale na mortalitet obolelih od atrezije jednjaka.

U drugom delu studije analizirano je 29 pacijenata sa AJ tipa "long gap" koji su operisani primenom dve pomenute operativne metode (grupa A- operisani metodom primarne odložene anastomoze i grupa B- operisani zamenom jednjaka gastričnim tubusom). U grupi B (deset pacijenata muškog pola, osam ženskog pola) i u grupi A (pet muških i šest ženskih pacijenata) telesna masa na prijemu je iznosila između 1570 i 4140 grama, a telesna dužina između 41 i 54 cm. Starost pacijenata na prijemu za obe grupe je iznosila između jednog i dva dana, dok je prosečna ocena na rođenju („Apgar score“) iznosila 8 u obe grupe pacijenata, a gestacijska starost 36 nedelja.

Vreme pristupanja operativnom zahvatu je iznosilo između 10 sati i 4 dana u obe grupe. Udružene anomalije u grupi A su bile prisutne kod 36% pacijenata, a u grupi B kod 44% pacijenata. Ventilacijska zavisnost u grupi A je bila 27%, a u grupi B 44%. U grupi A 72% pacijenata je boravilo više od 4 nedelje u hirurškoj intenzivnoj nezi, a u grupi B taj procenat iznosio svega 44%. U obe grupe indeks telesne mase (ITM) je bio pozitivan i iznosio je oko 90%.

Postoperativne komplikacije su u grupi A bile evidentirane kod 55% pacijenata, a u grupi B kod 67% pacijenata. U grupi A sepsa je bila prisutna kod 45%, a u grupi B kod 39% pacijenata. Postoperativne respiratorne komplikacije u grupi A su postojale u 45% slučajeva, a u grupi B u svega 33% slučajeva. Hirurške komplikacije nisu uticale na nastanak sepse, ali su značajno uticale na ishod lečenja. Sepsa je značajno uticala na prolongiran boravak na odeljenju hirurške intenzivne nege, i nastanak respiratornih komplikacija.

Mortalitet u grupi A je iznosio 10 %, u u grupi B 17 %. Ukupan mortalitet je bio 13.5 %. Telesna masa (kao zasebna indikacija), udružene anomalije, združeni faktori rizika (gestacijska starost, ocena na rođenju („Apgar score“), telesna masa, udružene anomalije, dužina rastojanja između atreličnih delova i ventilacijska zavisnost nisu opredeljivali izbor tipa operativnog metoda. Izbor operativnog metoda nije uticao na učestalost komplikacija, dužinu boravka u intenzivnoj nezi, pojavu sepse i respiratornih komplikacija. Izbor operativnog metoda nije uticao na uspešnost ishoda lečenja obolelih od AJ „long gap“ tipa, ali je on bio značajno bolji ukoliko je bilo manje faktora rizika.

Zaključci:

Stopa preživljavanja pacijenata obolelih od atrezije jednjaka zavisi od telesne mase na rođenju, ocene na rođenju i gestacijske starosti pacijenta. Na morbiditet i mortalitet pacijenata obolelih od ove urođene anomalije bitno utiču i starost na prijemu, vreme pristupanja operativnom zahvatu i udružene anomalije. Patoanatomski tip atrezije jednjaka ne utiče značajno na ishod lečenja operisanih pacijenata, a stopa mortaliteta kod pacijenata lečenih od atrezije jednjaka je 28% što se smatra visokom stopom mortaliteta. Na stopu mortaliteta kod pacijenata obolelih od atrezije jednjaka presudno utiču sepsa i postoperativne komplikacije.

Izbor operativne metode u lečenju atrezije jednjaka „long gap“ tipa ne zavisi od procenjenih faktori rizika. Izbor operativne metode (primarne odložene anastomoze ili zamene jednjaka gastričnim tubusom) ne utiče na uspešnost ishoda lečenja kod obolelih od atrezije jednjaka „long gap“ tipa. Operativne metode koje se koriste u lečenju dece obolele od AJ tipa „long gap“ su podjednako sigurne.

Operativna metoda izbora u lečenju AJ tipa „long gap“ je metoda primarne odložene anastomoze jer se njenom primenom smanjuje učestalost postoperativnih komplikacija i skraćuje ukupno vreme hospitalizacije pacijenta. Stopa mortaliteta kod pacijenata lečenih od atrezije jednjaka „long gap“ tipa je 13.5%. Ova stopa je za 7% manja u grupi pacijenata lečenih metodom primarne odložene anastomoze što dodatno ukazuje da se ova operativna metoda može smatrati metodom izbora u lečenju atrezije jednjaka „long gap“ tipa. Stopa mortaliteta kod pacijenata lečenih od atrezije jednjaka „long gap“ tipa je manja za 14.5% u odnosu na stopu mortaliteta kod pacijenata lečenih od atrezije jednjaka, nezavisno od tipa atrezije.

Potrebno je formirati nacionalni centralni registar pacijenata obolelih od urođenih anomalija kojem bi se prijavljivali i svi pacijenti oboleli od atrezije jednjaka radi potpunije evidencije i praćenja ove urođene anomalije. Formiranje ovog registra bi omogućilo razmenu i obradu podataka što bi na duže staze doprinelo uspešnijem lečenju obolelih od atrezije jednjaka.

Ključne reči: Atrezija jednjaka, hirurške metode, rekonstrukcija jednjaka, odložena primarna anastomoza, zamena jednjaka, long gap, indikacije, komplikacije

Naučna oblast: Medicina, Hirurška anatomija

Clinical evaluation of success of surgical methods primary delayed anastomosis and esophageal replacement with gastric tube in children with „long-gap“ esophageal atresia

SUMMARY

Objective:

Taking into account that esophageal atresia „long gap“ type is the most difficult for diagnostics and treatment in whole spectrum of this anomalia, the aims of our study were:

1. to define indicators used for making decisions about types of surgical techniques in esophageal atresia „long- gap“ type,
2. to compare results of esophageal atresia „long-gap“ type treatment within the primary delayed anastomosis and esophageal replacement with gastric tube,
3. to compare the results of these surgical techniques based on a common criteria,
4. to evaluate relative significance of comorbidity in esophageal atresia „long- gap“ type treatment.

Methodology:

The first part of this study was conducted from 1999 to 2009 and included 60 patientes with esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula in which following parameters were monitored: gender, birth weight, birth Apgar score, gestational age, the birth operative treatment time, respiratory status, presence or absence of associated anomalies, postoperative complications and mortality. The patients in this study were classiflicated using prognostic classifications introduced by Spitz and Waterson. For statistical data processing SPSS statistical program was used.

Second part of the study was conducted from 2010-2013. Study was performed in a form of the case series which included all patients with esophageal atresia „long-gap“ type with or without tracheoesophageal fistula that were treated using the primary delayed anastomosis surgical technique (group A-11 patients) or esophageal

replacement with gastric tube technique (group B-18 patients) from 1999-2013, 29 patients in total.

Patients in both groups were preoperatively monitored: 1) gap between atretic segments of the esophagus which was indicated using diagnostic (specific native radiography, „babygram“ or „gap-o-gram“) and surgical criteria (intraoperative result), 2) pathological type of esophageal atresia which was determined by using modified Gross classification - in this case this may be esophageal atresia „long-gap“ without tracheoesophageal fistula or esophageal atresia „long-gap“ with tracheoesophageal fistula (distal or proximal), 3) gestational age, 4) birth weight, 5) presence or absence of associated anomalies, 6) respiratory status (ventilatory dependent or ventilatory independent).

Evaluation of the treatment's success in both groups of patients was based on: 1) time spent in the intensive care unit after surgical procedure (less than 4 weeks and more than 4 weeks), 2) body mass index (BMI) as an indicator of the nutrition which was determined 6 times (at the moment of hospitalisation and at discharge, after three months, six months, one year and two years after surgical procedures), 3) presence or absence of surgical complications (early complications, late complications), 4) additional treatments performed after the basic surgical procedure (gastrostomy, esophageal cervicostomy, dilatation of the stenosis), 5) presence or absence of sepsis, 6) presence of respiratory complications, 7) mortality incidence. After each group was evaluated separately, both groups were compared to each other. Because of a small number of patients, statistical data analysis was used nonparametric methods. Similarity of distribution of studied characteristics were tested by Mann-Whitney and Kolmogorov-Smirnov test, correlation between variables was tested by the chi-square test and coefficient of contingency, as well as Spearman test of correlation.

Results:

In 60 treated patients (from 1999-2009) the mean value of the birth weight was 2660 g, mean value of the Apgar score was 9 and the mean value of gestational age was 39 weeks. In the first 48 hours 85% of patients was operated. The birth weight, Apgar score, gestational age and birth operative treatment time significantly affected mortality. Bad respiratory status was found in 35% of patients at the moment of

hospitalisation and associated anomalies were presented in 41% of patients. Respiratory status and associated anomalies significantly affected treatment results.

The type of esophageal atresia did not have any significant influence on mortality, but gap between atretical segments of esophagus did have significant influence on mortality in this group of patients. Twenty four patients (40%) in this group did not have any complications. Sepsis was present in 15% of this group and total mortality was 28%. Sepsis was the main cause of mortality. Surgical complications did not have any influence in the development of sepsis, but significantly influenced mortality.

In the second part of the this study we were analysed 29 patients who were treated using two surgical techniques (group A– primary delayed anastomosis and group B– esophageal replacement with gastric tube). Within group B (10 male and 8 female patients) and within group A (5 male and 6 female patients) birth weight was between 1570 g and 4140 g, and birth length was between 41 cm and 54 cm. Birth time at the moment of hospitalisation in both groups was 1 or 2 days, while the mean value of the Apgar score was 8 and the mean value of gestational age was 37 weeks in both groups of patients. Birth operative treatment time was between 10 h and 4 days in both groups. Associated anomalies in group A were present in 36% and in group B in 44% of patients. Ventilatory dependency in group A was 27% and in group B 44%. Within group A, 72% of patients spent more than 4 weeks in intensive care unit and in group B that percent was lower - 44%. In both groups body mass index (BMI) was positive and it was about 90%. Postoperative complications in group A were present in 55% and in group B in 67% of patients. In group A sepsis was present in 45 % and in group B in 39% of patients, while the incidence of respiratory complications in group A was 45% and in 33% in group B. Surgical complications did not affected sepsis development, but they significantly affected treatment results.

Sepsis had significant impact on prolonged stay in the intensive care unit and development of respiratory complications. Mortality in group A was 10% and in group B 17%. Total mortality was 13.5 %. Birth weight (as a single indicator), associated anomalies, associated risk factors (gestational age, Apgar score, birth weight, associated anomalies, gap between atretical segments of esophagus and ventilatory dependency) did not determine the type of operative technique. Selection of operative technique neither had any influence on the incidence of complications, time spent in intensive care

unit, development of sepsis and respiratory complications, nor did it affect treatment results. Smaller number of risk factors at the beginning led to better results after surgical procedures.

Conclusion:

The survival rate of the patients with esophageal atresia depends on birth weight, birth score (Apgar score) and gestational age. Morbidity and mortality of the patients with this kind of congenital anomaly is significantly influenced by the gender, time of the initial operative treatment and associated anomalies. Pathoanatomical type of esophageal atresia has no significant influence on the treatment results of operated patients; the mortality rate in patients with esophageal atresia is 28%, which is considered high mortality rate. The sepsis and postoperative complications have the crucial influence on mortality rate in patients with esophageal atresia.

The choice of surgical method used in treatment of esophageal atresia does not depend on estimated risk factors. The choice of surgical method (primary delayed anastomosis or esophageal replacement with gastric tube) has no influence on the success of treatment results in patients with “long gap” esophageal atresia. Surgical methods used for children with “long gap” esophageal atresia are equally reliable.

The preferred surgical method for treatment of “long gap” esophageal atresia is primary delayed anastomosis, because when using this surgical method both, frequency of postoperative complications and the total time of hospitalization of the patient are reduced. Mortality rate in patients with “long gap” esophageal atresia is 13.5 %. This rate is 7% lower in group of patient treated with primary delayed anastomosis which additionally shows that this surgical method could be considered as the preferred method for treating of the “long gap” esophageal atresia.

Mortality rate in patients treated for “long gap” esophageal atresia is lower 14.5% compared to the mortality rate in patients treated for esophageal atresia, and does not depend on the type of esophageal atresia.

We believe that it is necessary and advisable to create the National Central Register of patients with congenital anomalies in which every case of esophageal atresia should be reported, for easier traceability of this congenital anomaly in the whole country. Such a

Register would enable data processing and sharing, which would likely lead to a higher treatment success rate for the patients with esophageal atresia.

Key words: Esophageal atresia, surgical techniques, esophageal reconstruction, delayed primary anastomosis, esophageal replacement, long gap, indications, complications

Field of Science: Medicine, Surgical Anatomy

SADRŽAJ

REZIME	5
SUMMARY	10
1. UVOD	16
2. PREGLED LITERATURE	18
2.1. Definicija i učestalost atrezije jednjaka	18
2.2. Kratak istorijat atrezije jednjaka	18
2.3. Anatomija i klasifikacija atrezije jednjaka	20
2.4. Epidemiologija atrezije jednjaka	21
2.5. Embriologija atrezije jednjaka	22
2.6. Etiologija atrezije jednjaka	24
2.7. Patofiziologija atrezije jednjaka	26
2.8. Dijagnoza atrezije jednjaka	27
2.8.1 Prenatalna dijagnoza atrezije jednjaka	27
2.8.2 Postnatalna dijagnoza atrezije jednjaka	29
2.9. Tretman atrezije jednjaka	34
2.9.1 Preoperativni tretman atrezije jednjaka	34
2.9.2 Operativni tretman atrezije jednjaka	36
2.9.3 Torakoskopski tretman atrezije jednjaka	42
2.9.4 „Long gap“ atrezija jednjaka	44
2.9.5 Postoperativni tretman atrezije jednjaka	48
2.10. Postoperativni ishod i moguće komplikacije	49
2.10.1 Rane postoperativne komplikacije	49
2.10.2 Kasne postoperativne komplikacije	50
2.10.3. Rizik od maligniteta	52
2.10.4. Mortalitet	53
2.10.5. Kvalitet života	54
3. RADNA HIPOTEZA	56
4. CILJEVI RADA	57
5. MATERIJAL I METODE	58
6. REZULTATI RADA	61
6.1 Indikacije na osnovu kojih se odlučivalo o tipu operativne metode	67
6.2 Procena uspeh lečenja metodom primarne odložene anastomoze	70
6.3 Procena uspeha lečenja metodom zamene jednjaka gastričnim tubusom	70
6.4 Upoređivanje uspešnosti primenjenih operativnih metoda	77
7. DISKUSIJA	79
7.1 Atrezija jednjaka: faktori rizika i mortalitet	80
7.2 Atrezija jednjaka „long gap“ tipa: klasifikacija, anomalije, komplikacije, mortalitet	81
7.3 Indikacije za primenu operativne metode kod atrezije jednjaka „long gap“ tipa	83
7.4 Procena uspeha lečenja atrezije jednjaka „long gap“ tipa metodom primarne odložene anastomoze	85
7.5 Procena uspeha lečenja atrezije jednjaka „long gap“ tipa metodom zamene jednjaka gastričnim tubusom	85
7.6 Upoređivanje uspešnosti primenjenih operativnih metoda	89
NAUČNI DOPRINOS	91
8. ZAKLJUČCI	92
9. LITERATURA	97
BIOGRAFIJA AUTORA I PRILOZI	104

1. UVOD

Atrezija jednjaka (AJ) je teška, ali retka urođena anomalija koja se karakteriše prekidom kontinuiteta jednjaka sa ili bez komunikacije sa dušnikom. To je najčešća urođena anomalija jednjaka. Mnoga novorođenčad sa AJ imaju i druge udružene anomalije koje postoje u 34-60% slučajeva (Maheshwari i sar., 2013; Schneider i sar., 2014). AJ zahteva veoma složen hirurški pristup. Preživljavanje dece sa AJ tokom vremena se izrazito poboljšalo tako da se u razvijenim zemljama kreće od 91-98% (Sfeir i sar., 2013; Koivusalo i sar., 2013; Wang i sar., 2014; Schneider i sar., 2014). Uprkos velikom stepenu preživljavanja, gastrointestinalni i respiratorni morbiditet koji je zastupljen nakon operativnog lečenja AJ i dalje u velikom procentu doprinosi smanjenju kvaliteta života (Rintala i sar., 2009; Schneider i sar., 2014; Jönsson i sar., 2015). Deca lečena od AJ su po pravilu su dugo hospitalizovana i lečena u jedinicama intenzivne nege, često rehospitalizovana u cilju saniranja postoperativnih komplikacija i pothranjena, što izaziva ozbiljne psihološke i socijalne posledice kod obolele dece i članova njihovih porodica. Takođe, troškovi lečenja i nege su veoma visoki što izaziva i dodatne materijalne izdatke, kako za porodice obolelih, tako i za društvo (Schneider i sar., 2014).

Terapijski najzahtevniji tip AJ je takozvani **“long gap“ tip atrezije jednjaka**, kod kojeg je rastojanje između atretičnih delova veliko, tako da je često nemoguća inicijalna primarna rekonstrukcija (Al-Shanafey i Harvey, 2008; Mortell i sar., 2009; Ron i sar., 2009; Lee i sar., 2014). Ovaj tip atrezije jednjaka postoji kod približno jedne petine pacijenata i zahteva neodložan hirurški tretman (Shaw-Smith, 2006; Rintala i sar., 2009).

Preovlađujući terapijski pristup nalaže da je za prevazilaženje distance između atretičnih delova najbolje iskoristiti jednjak samog deteta u vidu **primarne anastomoze (rekonstrukcije) ili primarne odložene anastomoze (rekonstrukcije)**, ali je i neosporna činjenica da primarna anastomoza nije uvek moguća usled velikog rastojanja između razdvojenih segmenata te je neophodno izvršiti supstituciju jednjaka (Sandegard, 1957; Spitz, 2006). Jedan od najčešće korišćenih zahvata pri tretmanu atrezije jednjaka “long gap“ tipa je inicijalna gastrostomija (Lee i sar., 2014; Jönsson i sar., 2015) nakon koje sledi izvođenje primarne odložene anastomoze jednjaka dok se

ne postigne dovoljna dužina atretičnih delova spontanim rastom (Spitz, 2007; Puri i sar., 2009). Kod drugog zahvata vrši se **zamena jednjaka** koja se izvodi postepeno. Supstitucija jednjaka takođe započinje formiranjem gastrostome radi ishrane, nakon čega sledi izvođenje ezofagealne cervikostomije kojom se omogućava pražnjenje sadržaja proksimalnog segmenta jednjaka (Puri i sar., 2009). U daljem toku ovog zahvata pristupa se supstituciji jednjaka, pri čemu se koriste želudac (ceo ili njegov deo, pri čemu se najčešće uzima deo velike krivine želuca), jejunum ili kolon (Stone i sar., 1986; Spitz, 1992; Bax, 2009; Lee i sar., 2014).

Uvažavajući težinu AJ „long gap“ tipa, dileme vezane za izbor operativne metode, komplikacije koje je prate i ograničenja vezana za kvalitet raspoložive intenzivne nege, odlučili smo se za izvođenje ove studije čiji se osnovni cilj odnosi na kliničku procenu uspešnosti primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom.

2. PREGLED LITERATURE

2.1. DEFINICIJA I UČESTALOST ATREZIJE JEDNJAKA

AJ predstavlja urođenu anomaliju koja se ispoljava višestrukim promenama koje se ispoljavaju prekidom kontinuiteta jednjaka, sa ili bez stalne komunikacije sa dušnikom (Spitz, 2006). Učestalost AJ u evropskoj populaciji iznosi 1.8-2.4% na 10.000 živorođene dece (Pedersen i sar., 2012; Sfeir i sar., 2013). **AJ „long gap“ tipa** se definiše kao anomalija kod koje je rastojanje između atretičnih delova jednjaka toliko veliko da je primarna rekonstrukcija diskontinuiteta između proksimalnog i distalnog atretičnog okrajka često nemoguća (Al-Shanafey i Harvey, 2008; Puri i sar., 2009; Lee i sar., 2014). Uspostavljanje primarne anastomoze je onemogućeno morfološkim deficitom koji uslovljava značajnu modifikaciju hirurškog pristupa. Ovaj tip atrezije jednjaka postoji kod približno jedne petine pacijenata kod kojih je dijagnostikovana AJ (18-26% slučajeva AJ) (Robert i sar., 1993; Bianca i sar., 2003; Maheshwari i sar., 2013; Bagolan i sar., 2013), mada se navodi i značajno manja učestalost od svega 12% (Lee i sar., 2014).

2.2. KRATAK ISTORIJAT ATREZIJE JEDNJAKA

Prvi dokumentovan slučaj AJ opisao je Gibson nakon izvedene obdukcije u radu pod nazivom „The anatomy of the humane bodies epitomized“ davne 1697. godine (citirano iz: Spitz, 2006). Gibson je pre obdukcije bio u prilici da se lično uveri u simptomatologiju obdukovanog pacijenta. Opis je predstavljen na sledeći način: „...Novembra meseca 1697. godine pozvali su me zbog novorođenčeta koje nije moglo da guta. Ostavljalo je utisak veoma gladnog deteta i prihvatilo je sve što bi mu nudili, ali prilikom pokušaja gutanja dolazilo je do zagrcavanja i sva uneta hrana se vraćala izlazeći na nos i usta...“ (*Slika 1*)

*A Narrative of a Monstrous Birth in Plymouth, Q^{uebec}. 22.
1670; together with the Anatomical Observations, taken
thereupon by William Durston Doctor in Physick, and
communicated to Dr. Tim. Clerk.*

ONE; *Grace Batter'd*, the wife of a shoemaker, of honest
Repute, and mother of five Children, now come to the
full time to be delivered of a sixth Birth, about twelve a
Clock at night began to have travelling pains; and near
four a Clock in the morning the Head of a Child came to the
Birth: When the Midwife, putting her hand to help off this,
felt another, (by its heat and motion) alive; and therefore
made all possible speed to deliver her of this.

Slika 1. Početak teksta u kojem je prvi put opisan slučaj AJ. U ovom slučaju ustanovljeno je da se radilo o AJ bez treheo-ezofagealne fistule. Dokument je preuzet sa slobodno dostupne mrežne stranice: <http://dare.uva.nl/document/14841>.

Tomas Holms je 1869. godine prvi predložio mogućnost operativnog lečenja AJ, ali je izrazio delimičnu sumnju u uspeh operativnog zahvata sledećim rečima „...mislim da bi pokušaj operativnog lečenja bio moguć...“ (citata iz: Spitz, 2007). Dalji napredak u operativnom pristupu lečenju AJ je usledio aktivnošću Richter-a koji je 1913. godine predložio jasan plan operativnog lečenja AJ u dve faze. Operativni zahvat se inicijalno sastojao u podvezivanju traheoezofagealne fistule (TEF) nakon čega je usledilo hirurško anastomoziranje atretičnih delova jednjaka, proksimalnog i distalnog (Puri i sar., 2009).

Ovaj operativni plan je poslužio kao pionirska osnova za lečenje AJ u više faza. Prvi uspešan slučaj operativnog lečenja AJ u više faza prijavili su nezavisno jedan od drugog, Leven i Ladd (Puri i sar., 2009) 1939. godine. Prva primarna anastomoza jednjaka opisana je od strane Kameron-a Hajt-a 1941. godine (Puri i sar., 2009). Njihov pacijent je bilo žensko novorođenče starosti 12 dana. Operativni zahvat se sastojao u ekstrapleuralnom pristupu kroz četvrti međurebarni prostor, podvezivanju TEF i razdvajanju od distalnog dela jednjaka, te primarnoj termino-terminalnoj anastomozi

atertičnih delova jednjaka. Dete je preživelo operaciju uz pojavu postoperativnih komplikacija u vidu curenja na mestu anastomoze i razvoju stenoze na istom mestu.

Nakon ovog operativnog zahvata dolazi do vrtoglavog porasta broja operativno uspešno izlečene dece koja su operisana opisanom tehnikom. Procenat preživljavanja od svega 15% koji je bio uobičajen tokom pedesetih godina XX veka je porastao do više od 90% tokom poslednje decenije prošlog veka (Spitz, 2006; Puri i sar., 2009).

2.3. ANATOMIJA I KLASIFIKACIJA ATREZIJE JEDNJAKA

AJ predstavlja grupu kongenitalnih anomalija za koju je zajedničko da postoji morfološki prekid kontinuiteta jednjaka. Uvažavajući morfološke osobenosti moguće je definisati nekoliko anatomskih varijacija AJ. Osnovne klasifikacije po Ladd-u i Gross-u uvažavaju tip atrezije u zavisnosti od prisustva ili odsustva komunikacije sa dušnikom u vidu fistule, takozvane traheo-ezofagealna fistule (TEF) (Spitz, 2006) (*Slika 2*).

Svakako najpotpunija osnovna klasifikacija AJ je ona koju je predložio **Gross** koji je definisao i prikazao 6 osnovnih tipova AJ navodeći njihovu učestalost (Spitz, 2006). Gross je veoma ilustrativno i jednostavno izložio svoju klasifikaciju ističući da je daleko najčešći tip AJ sa distalnom TEF u poređenju sa AJ sa proksimalnom TEF koja je po njemu prava retkost (*Slika 2*). Osnovna klasifikacija po Ladd-u je slična i prikazuje 5 osnovnih tipova AJ. Njeno poređenje sa Gross-ovom klasifikacijom koja je rasprostranjenija je moguće ali pojedini tipovi AJ po Ladd-u predstavljaju podtipove AJ uvažavajući kalsifikaciju po Gross-u.



Gross	A	B	C	D	E	F
Učestalost (%)	7	1	86	2	4	-

Ladd	I	II	III, IV	V	-	-
Gross A	Izolovana AJ					
Gross B	AJ sa proksimalnom TEF					
Gross C	AJ sa distalnom TEF					
Gross D	AJ sa proksimalnom i distalnom TEF					
Gross E	Samo TEF					
Gross F	Kongenitalna stenoza jednjaka					

Slika 2. Klasifikacija AJ po Ladd-u (1944) i Gross-u (1953) i učestalost osnovnih tipova AJ. Slika je preuzeta sa slobodno dostupne mrežne stranice <http://cai.md.chula.ac.th/lesson/atlas>.

2.4. EPIDEMIOLOGIJA ATREZIJE JEDNJAKA

Novorođenčad sa AJ su često prevremeno rođena, sa telesnom težinom koja je mala za njihov uzrast. Postoji blaga predominatnost muške novorođenčadi sa AJ i udruženim anomalijama u odnosu na žensku (Depaepe i sar., 1993; Harris i sar., 1995; Bianca i sar., 2003;). Kod blizanaca postoji veći rizik od udruženih anomalija, a samim tim i od AJ (Mastroiacovo i sar., 1999). Rizik od oboljevanja je naročito prisutan kod jednojajčanih blizanaca, pri čemu je interesantno da obično jedan od njih ima AJ (Robert i sar., 1993).

Približno oko 50% dece sa AJ ima bar jednu udruženu anomaliju (Depaepe i sar., 1993; Robert i sar., 1993; Shaw-Smith, 2006). Hromozomske anomalije su zastupljene u 4 do 10% slučajeva (Robert i sar., 1993; Depaepe i sar., 1993). Najčešće

udružene anomalije su kardiovaskularne (22-29% slučajeva), anorektalne (14% slučajeva), genitourinarne (14% slučajeva), gastrointestinalne (13% slučajeva), muskuloskeletne (10% slučajeva) i respiratorne (6% slučajeva) (David i sar., 1974; Konkin i sar., 2003; Koivusalo i sar., 2013).

Kod AJ tipa „long gap“ udružene anomalije mogu biti prisutne i do 65 % slučajeva (Bianca i sar., 2003; Spitz, 2006;). Neke od ovih anomalija se češće javljaju udruženo. Ovo je poznato kao udruženost anomalija u okviru sindroma od kojih je najpoznatija VACTERL (Shaw-Smith, 2009). Ovaj sindrom je prisutan u oko 10% slučajeva dece obolele od AJ (Felix i sar., 2007). VACTERL predstavlja engleski akronim za vertebral, anal, cardiac, tracheo-esophageal, renal, limb multiplu anomaliju (Ziegler i sar., 1937). Ukoliko je prisutno tri ili više ovih anomalija može se reći da postoji navedeni sindrom. Samo mali broj pacijenata ima svih 6 navedenih anomalija odnosno kompletan VACTERL sindrom (de Jong i sar., 2008).

Kod malog broja pacijenata sa AJ udružene anomalije čine sindrom sa poznatom genetskom etiologijom. Monogeniski poremećaji kod kojih može biti prisutna AJ su: CHARGE sindrom, Feingold sindrom, „Anoftalmia-Esophageal-Genital“ sindrom (AEG) i Palister-Hal sindrom (Ioannides i sar., 2009).

2.5. EMBRIOLOGIJA ATREZIJE JEDNJAKA

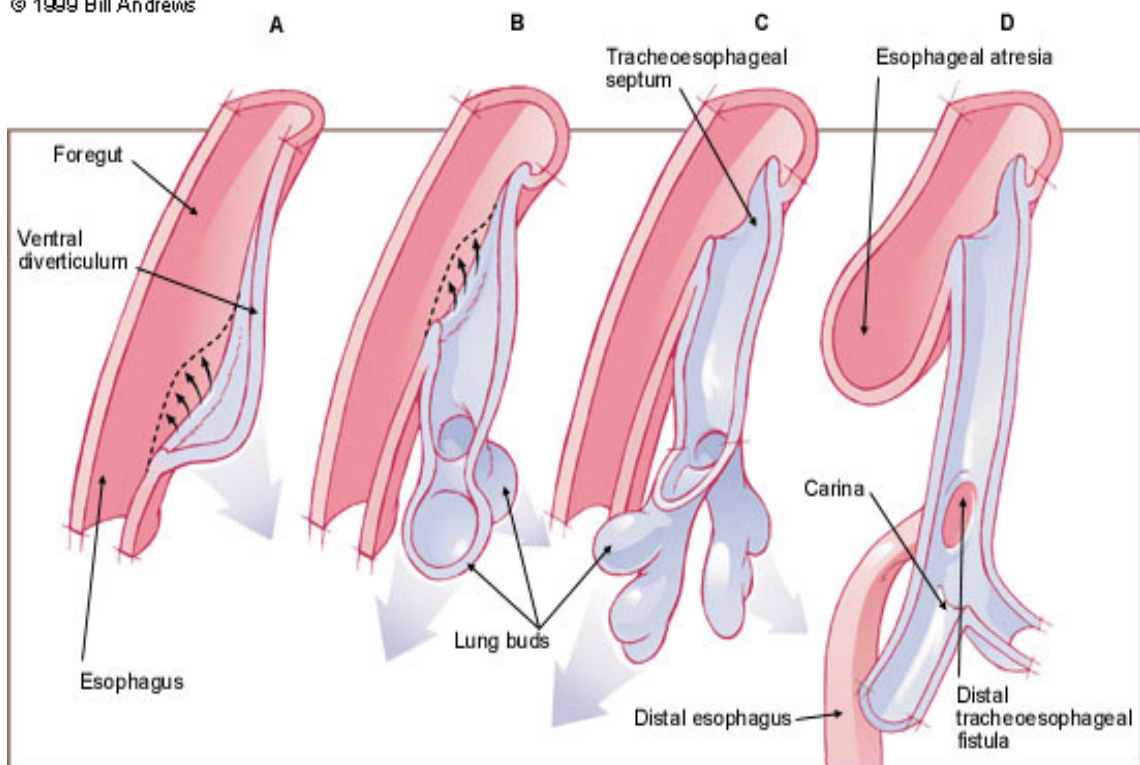
Tokom embriogeneze jednjaka, dušnik i glavne dušnice se razvijaju od zajedničkog primarnog creva poznatog kao prednje crevo. Između 28-og i 37-og dana nakon začeća prednje crevo se dalje razdvaja na dva dela (divertikuluma), ventralni ili respiratorni i dorzalni ili jednjački deo (*Slika 3*). U novijoj naučnoj literaturi embriološki razvoj primarnog prednjeg creva kod čoveka je predmet kontroverzi. Razlog za ovo je činjenica da ne postoje jasno definisani kriterijumi i morfološka forma normalnog razvoja prednjeg creva. Defekt u razvoju ventralne, respiratorne komponente i dorzalne, jednjačke komponente je načelno prihvaćen kao mehanizam u nastanku atrezije jednjaka uprkos neslaganjima (Ioannides i Copp, 2009).

Razvoj komparativnih i prihvatljivih životinjskih modela pomoću kojih je moguće objasniti nastanak abnormalnosti je u poslednje vreme omogućio razumevanje

embriogeneze na ćelijskom, supćelijskom i molekularnom nivou. Na primer, razvoj teratogenih modela na miševima i pacovima sa AJ, pod dejstvom teratogenog preparata Adriamicina. Pored navedenog, poslednjih godina sve više pažnje je usmereno na razvoj genetskih modela koji bi mogli da objasne nastanak AJ. Pažnja je, pre svega, usmerena na izučavanje gena koji su zaduženi za kodiranje i ekspresiju normalnog razvoja prednjeg creva u toku složenog procesa embriogeneze. Poznato je da je jedan od glavnih gena takozvani „Sonic hedgehog“ (Shh) uz pridružene gene njegove kaskade. Nekoliko drugih činilaca kao što su faktor transkripcije Nkx2.1, Sox2, grupa gena Bmp kaskade („bone morphogenetic protein“), kao i programirana ćelijska smrt (apoptoza) takođe se smatraju odgovornim za mehanizam traheozofagealne separacije (Felix, 2004; Ioannides i Copp, 2009).

Istraživanja na polju genetike i hromozomskih poremećaja, kao osnove, kao i novija saznanja u vezi samog dešavanja na ćelijskom i molekularnom nivou bacaju sasvim drugačije svetlo na mogući abnormalni razvoj ove urođene anomalije (Shaw-Smith, 2006; Ioannides i Coop, 2009). Neka od saznanja na životinjskim modelima mogu da daju objašnjenja u vezi sa ljudskim abnormalnostima kod AJ. Ustanovljeno je da su AEG sindrom i Palister– Hal sindrom uzrokovani jednom genskom mutacijom na Sox2 i GL 13 predominantno, kao i u delu Shh kaskadnog puta (Ioannides i i Coop, 2009).

Poznato je da su hromozomske anomalije kao što su trizomije (Tofts, Curry i Bateson 1995; Konkin i sar., 2003), kao i neke duplikacije i delecije (npr. 22q11 i 17q22q23.3) u određenom procentu udružene sa AJ (Ioannides i Copp, 2009).



Slika 3. Pretpostavljeni mehanizam nastanka AJ i TEF. Jednjak se razvija iz dorzalnog dela ili divertikuluma primarnog prednjeg creva dok se iz njegovog ventralnog dela („ventral diverticulum“ na slici) razvijaju donji respiratorni putevi. Ilustracija preuzeta sa slobodno dostupne mrežne stranice <http://cai.md.chula.ac.th/lesson/atlas>.

2.6 ETIOLOGIJA ATREZIJA JEDNJAKA

Etiologija AJ je još uvek nepoznata, ali je opšte prihvaćeni stav da se radi o multifaktorijskoj etiologiji koja je aktivna u određenom stadijumu embriološkog razvoja (Felix i sar., 2007). **Familijarna predispozicija** za razvoj AJ je izuzetno niska. Naime, ako je jedno dete u porodici imalo AJ šansa da je ima i drugo dete se kreće oko 1%. Kod jednojačanih blizanaca ova šansa je nešto veća i iznosi oko 2,5 % (Shaw-Smith, 2006). Ukoliko se i desi blizanačka trudnoća, mnogo je verovatnije da će samo jedan od blizanaca biti rođen sa AJ (Robert i sar., 1993). Razdvajanje jednojajčanih blizanaca je potpuno u drugoj nedelji nakon oplodnje, dok razvoj jednjaka kreće tek od 4 nedelje gestacije čime se može objasniti navedeni nalaz (Ishimaru i sar., 1998).

Sumirajući podatke koji se navode u porodičnim studijama i studije na blizancima, može se reći da nasledni faktori ne igraju značajnu ulogu u nastanku AJ.

Veliki broj slučajeva dece sa AJ je sporadičan i čini se da **faktori sredine** igraju esencijalnu ulogu u etiologiji AJ. Razumno je pretpostaviti da izlaganje trudnica faktorima rizika tokom ranog embrionalnog razvoja, kada dolazi do razdvajanja ventralno formirane traheje od dorzalno formiranog jednjaka predstavlja praktično najkritičniji deo celog nastanka ove vrste anomalije.

Samo nekoliko faktora sredine kojima su izlagane trudnice i deca u okviru pojedinih studija su do sada bili vezivani za razvoj AJ. Pojedine studije su pokazale da nizak majčin paritet povećava rizik od nastanka AJ (Robert i sar., 1993; Harris i sar., 1995; Bianca i sar., 2003). Takođe, utvrđeno je da sličan rizik postoji i kod majki koje su imale više od tri trudnoće (Bianca i sar., 2003). Postoje vrlo kontradiktorni rezultati koji dovode u korelaciju starost majke i rizik nastanka AJ kod deteta. Neke od velikih kohortnih studija nisu dokazale ovu korelaciju (Robert i sar., 1993), dok pojedine ističu podatke koji govore u prilog povećanog rizika od nastanka AJ ukoliko je starost majke veća (Harris i sar., 1995). Pojedina istraživanja govore u prilog većeg rizika za nastanak pojedinih tipova AJ, na primer povećana udruženost sa AJ i TEF, a smanjena kod izolovane AJ (Tofts i sar., 1995). Na ova istraživanja se nadovezuje i nekoliko iscrpno dokumentovanih istraživanja koje govore u prilog tezi da rizik za oboljevanje od AJ postoji i kod majki koje su mlađe od 20 godina (Depaepe i sar., 1993).

Rizik za oboljevanje od AJ se povećava u zavisnosti od medikamentozne terapije ordinirane tokom trudnoće. Naime, ustanovljena je jasna korelacija između povećanog rizika za pojavu AJ kod novorođenčadi i uzimanja lekova za lečenje hipertiroidizma od strane majke u ranoj trudnoći, kao što je lek metamizol (Ramirez i sar., 1992; Clementi i sar., 1999; Di Gianantonio i sar., 2001; Seoud i sar., 2003; Foulds i sar. 2005). Jedna studija je pokazala interesantnu vezu između uzimanja egzogenih polnih hormona i povećanog rizika od nastanka AJ (Lammer i sar., 1986). Takođe, postoje i dokazi da etnička pripadnost predstavlja izvestan faktor rizika koji deluje na povećanu učestalost nastanka AJ, što se posebno odnosi na žensku populaciju u delu Azije (Harris i sar., 1995; Tofts i sar., 1995; Forrester i sar., 2005).

2.7. PATOFIZIOLOGIJA ATREZIJE JEDNJAKA

Kod pacijenata sa AJ ustanovljeno je postoperativno i trajno prisustvo patološkog oblika pokretljivosti zida jednjaka, poremećaj u motilitetu i peristaltici jednjaka. Ove promene postoje u svim segmentima jednjaka, nezavisno od regionalne građe mišićnog sloja jednjaka (Zuccarello i sar., 2009), ali se pretežno ispoljavaju kao izrazito nekoordinisana peristaltička aktivnost i slabost kontraktilnosti donjeg sfinktera jednjaka (Romeo i sar., 1987; Tovar i sar., 1995; Kawahara i sar., 2007). Ovi poremećaji su jasno dokumentovani i dokazani, kako klinički (manifestovani simptomima disfagije i gastroezofagealnog refluksa), tako i kroz objektivna klinička merenja uz upotrebu različitih dijagnostičkih metoda.

Izotopijske studije su pokazale poremećaj u motilitetu jednjaka. Merenja pH vrednosti u jednjaku su jasno ukazala na postojanje gastroezofagealnog refluksa (GER) u daleko većem procentu u odnosu na normalan jednjak. Manometrija jednjaka je dodatno ukazala na postojanje mestimičnih spastičnih zona u zidu jednjaka, disfunkcionalnih peristaltičkih talasa, nepotpune relaksacije gornjeg ezofagealnog sfinktera i niskog pritiska na nivou donjeg ezofagealnog sfinktera (Romeo i sar., 1987; Kawahara i sar., 2007; Zuccarello i sar., 2009).

Pre ovih studija preovladavao je stav koji je favorizovao isključiv uticaj denervacije jednjaka izazvane hirurškom intervencijom u etiologiji opisanih poremećaja (Shono i sar., 1993). Ovaj stav se postepeno napušta u svetlu novih otkrića jer poremećaji peristaltičke i motorne aktivnosti jednjaka za koje je dokazano da postoje i preoperativno ukazuju na uticaj kongenitalnog funkcionalnog deficita (Li i sar., 2007; Zuccarello i sar., 2009). Imunohistohemijske studije su dodatno potvrdile prisustvo poremećaja i muskularne i nervne ezofagealne organizacije kod pacijenata obolelih od AJ (Zuccarello i sar., 2009).

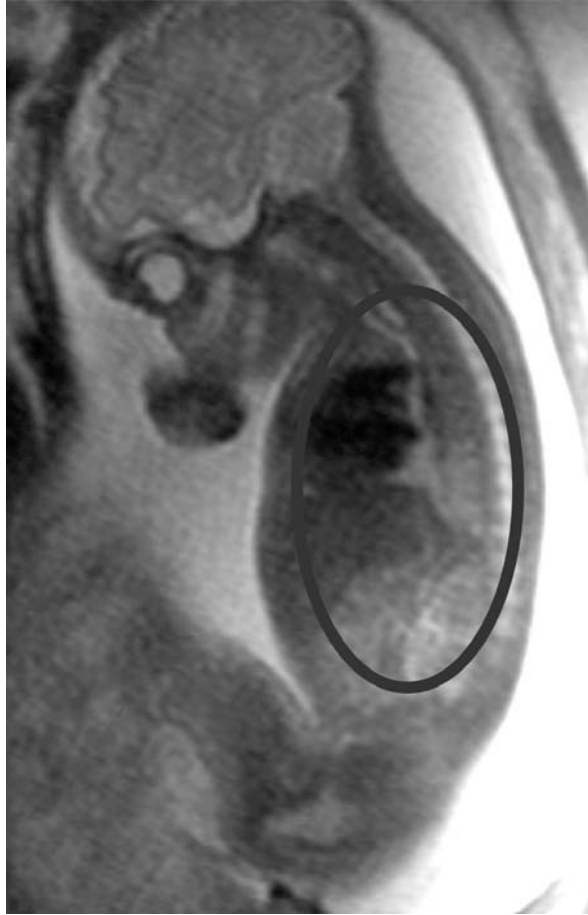
Kod pacijenata obolelih od AJ dušnik takođe pokazuje poremećaj u nervnoj i muskularnoj organizaciji. Abnormalnosti se u ovom slučaju ispoljavaju strukturalnim deficitom hrskavice traheje. Ovi defekti menjaju elasticitet hrskavice čineći zid traheje manje čvrstim, tako da može doći do traheomalacije. Kod ove vrste poremećaja, usled

mlitavosti zidova traheje dolazi do kolabiranja lumena tokom ekspirijuma, a samim tim i do opstrukcije distajnih puteva (Spitz, 2007; Ziegler i sar., 2014) što dodatno komplikuje ionako tešku kliničku sliku ove urođene anomalije.

2.8. DIJAGNOZA ATREZIJE JEDNJAKA

2.8.1 PRENATALNA DIJAGNOZA ATREZIJE JEDNJAKA

Samo mali broj novorođenčadi obolele od AJ (svega 10%) je pregledano pre rođenja dijagnostičkim metodama vizuelizacije (ultrazvučna sonografija i magnetna rezonancija). Poznata su dva glavna prenatalna znaka AJ koja se mogu jednostavno verifikovati ultrazvučnim pregledom, a to su polihidramnion i odsustvo ili mali želudačni mehur. Međutim, oba ova ultrazvučna kriterijuma su nespificična. Mali želudačni mehur ili njegovo potpuno odsustvo ukazuju na nepostojanje TEF koja je u vezi sa distalnim okrajkom jednjaka, a inače je prisutna u 86% slučajeva. Udruženost polihidramniona i odsustva želudačnog mehura ima umerenu pozitivnu prediktivnu vrednost koja iznosi oko 50% kako je to ustanovljeno u dve serije izvedene na manjem broju slučajeva (Houben i sar., 2008). Neka istraživanja su vršena u pravcu ultrasonografske vizuelizacije proksimalnog atretičnog segmenta jednjaka u toku akta gutanja samog fetusa. U poslednje vreme magnetna rezonanca (MR) se sve češće upotrebljava komplementarno ultrasonografskoj vizuelizaciji i identifikaciji čime se postižu daleko bolji rezultati u prenatalnoj dijagnostici AJ (*Slike 4A i 4B*) (Salomon i sar., 2009).



A.



Slika 4. MR snimci fetusa starog 32 gestacijske nedelje koji ukazuje na odsustvo želuca i polihidramnion (uokvireno punim linjama). **A.** Sagitalni MR snimak. **B.** Frontalni MR snimak. Snimci preuzeti sa slobodno dostupne mrežne stranice <http://cai.md.chula.ac.th/lesson/atlas>.

2.8.2. POSTNATALNA DIJAGNOZA ATREZIJE JEDNJAKA

Novorođenče sa AJ se uobičajeno prikazuje sa obilnom penušavom salivacijom oko usta, respiratornim distresom i teškoćama pri pokušaju hranjenja koje se ispoljavaju regurgitacijom unete hrane (**Slika 5**). Dijagnoza je još više suspektna nemogućnošću plasiranja nazogastrične sonde (NG) u želudac, pri čemu ju je nemoguće plasirati više

od 1/3 njene dužine (**Slika 6**). Rendgenski (RTG) snimak pluća i grudnog koša pokazuje savijenu NG sondu u proksimalnom atretičnom delu jednjaka, koji je distendiran vazduhom, čime je jasno potvrđena dijagnoza AJ (**Slike 7, 8 i 9**) (Ziegler i sar., 2014). Moguće je takođe dijagnozu potvrditi i aplikovanjem male količine hidrosolubilnog kontrastnog sredstva preko NG sonde u proksimalni deo jednjaka, pri čemu svakako postoji rizik od aspiracione pneumonije (McDuffie i sar., 2010).



Slika 5. Kod novorođenčeta sa AJ prisutna je penušava salivacija zbog akumulacije salive u proksimalnom delu jednjaka. Preuzeto iz: Parikh, Crabbe, Auldist, Rothenberg, urednici. *Pediatric Thoracic Surgery*, 2009.



Slika 6. Klinička dijagnoza AJ se postavlja kad NG sondu od 10 Fr nije moguće plasirati duže od 10 cm distalno od ivica desni. Preuzeto iz: Parikh, Crabbe, Auldist, Rothenberg, urednici. Pediatric Thoracic Surgery, Springer-Vrlag London, 1-614; 2009.



Slika 7. Radiografija ukazuje na savijenu sondu u proksimalnom delu jednjaka, a postojanje gasa u trbuhu ukazuje na postojanje distalne TEF.



Slika 8. Postnatalna dijagnoza AJ. Radiografski AP snimak novorođenčeta ukazuje na odsustvo gasa u trbuhu. Ovaj nalaz ide u prilog dijagnozi AJ uz odsustvo TEF.



Slika 9. Lažan utisak kontinuiteta jednjaka može se dobiti zbog savijanja NG sonde u proksimalnom delu jednjaka što se uočava na ovom profilnom radiografskom snimku. Slike 7, 8 i 9 preuzete iz: Parikh, Crabbe, Auldist, Rothenberg, urednici. *Pediatric Thoracic Surgery*, Springer-Vrlag London, 1-614; 2009.

2.9. TRETMAN ATREZIJE JEDNJAKA

2.9.1. PREOPERATIVNI TRETMAN ATREZIJE JEDNJAKA

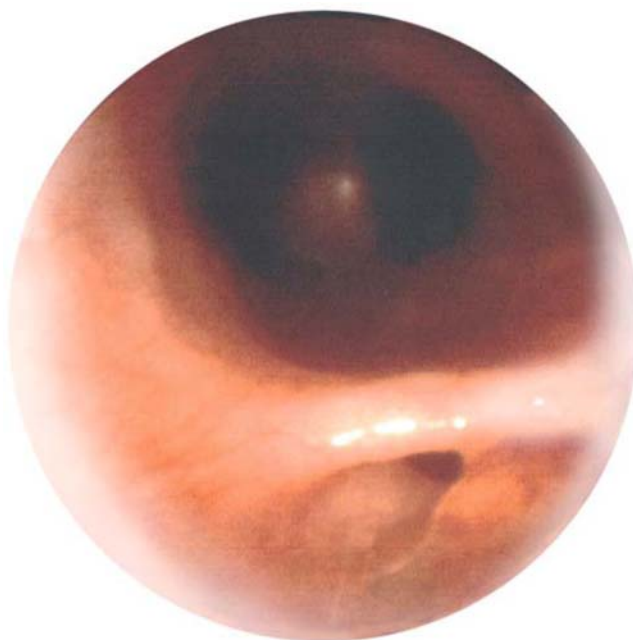
Nakon transporta u tercijarnu zdravstvenu ustanovu koja je u stanju da zbrine ovu vrstu kongenitalne anomalije, novorođenče se smešta na odeljenje intenzivne nege. Novorođenče je neophodno smestiti u izoletu radi sprečavanja hipotermije. Radi prevencije aspiracije pljuvačke u disajne puteve plasira se sukcioni kateter u proksimalni atretični deo jednjaka, koji se povremeno aspirira. Bitno je obezbediti periferne vaskularne linije radi uzimanja potrebnih laboratorijskih analiza (kompletna krvna slika, biohemija seruma, koagulacioni status, krvna grupa), kao i radi intravenske nadoknade tečnosti i inicijalne profilaktičke administracije antibiotika i vitamina K. Pri svim ovim procedurama neophodno je novorođenče što manje uznemiravati.

Sprovodi se kompletan fizikalni pregled novorođenčeta nakon čega je neophodno tragati za mogućim udruženim anomalijama. Radiografija grudnog koša i trbuha (takozvani „bebigram“) u uspravnom stavu omogućava inicijalno postavljanje dijagnoze, ali može da ukaže i na stanje pluća i srca. Ultrazvučni pregled (UZ) srca može ukazati na prisustvo ili odsustvo strukturnih srčanih anomalija i lokaciju luka aorte (Mortell i sar., 2009). Dekstropozicionirani luk aorte prisutan je u oko 2,5% pacijeneta sa AJ (Goyal i sar., 2005). UZ pregled buburega i urinarnog trakta može da ukaže na postojanje anomalija bubrega, uretera i mokraćne bešike (Mortell i sar., 2009).

Pre pristupanja hirurškoj rekonstrukciji AJ, neophodno je inicijalno proceniti rastojanje između atretičnih delova jednjaka tj. proksimalnog i distalnog okrajka. U literaturi ne postoji jedinstvena definicija AJ tipa „long gap“ (videti u poglavlju 2.9.4). Definicija se bazira pre svega na anatomskom tipu AJ, dužini rastojanja „gap-a“ merenoj u centimetrima (>2 cm) (Upadhyaya i sar., 2007; Ziegler i sar., 2014) ili pršljenskim telima (>3) (Bagolan i sar., 2013) ili najjednostavnije nemogućnošću izvođenja primarne anastomoze jednjaka (Mortell i sar., 2009; Ron i sar., 2009). Ukoliko nije moguće izvođenje inicijalne primarne anastomoze, pristupa se izvođenju primarne odložene anastomoze ili zameni jednjaka (Mortell i sar., 2009; Ron i sar., 2009).

Preoperativna traheobronhoskopija se sprovodi u većini centara radi verifikacije TEF, njenih anatomskih osobina i njene pozicije (Bagolan i sar., 2013) (*Slika 10*). Pored navedenog, procenjuje se i rastojanje između jednjaka i traheje na osnovu dužine fistule

ukoliko ona postoji, prisustvo vaskularne kompresije traheje, postojanje traheomalacije i drugih respiratornih malformacija (Atzori i sar., 2006).

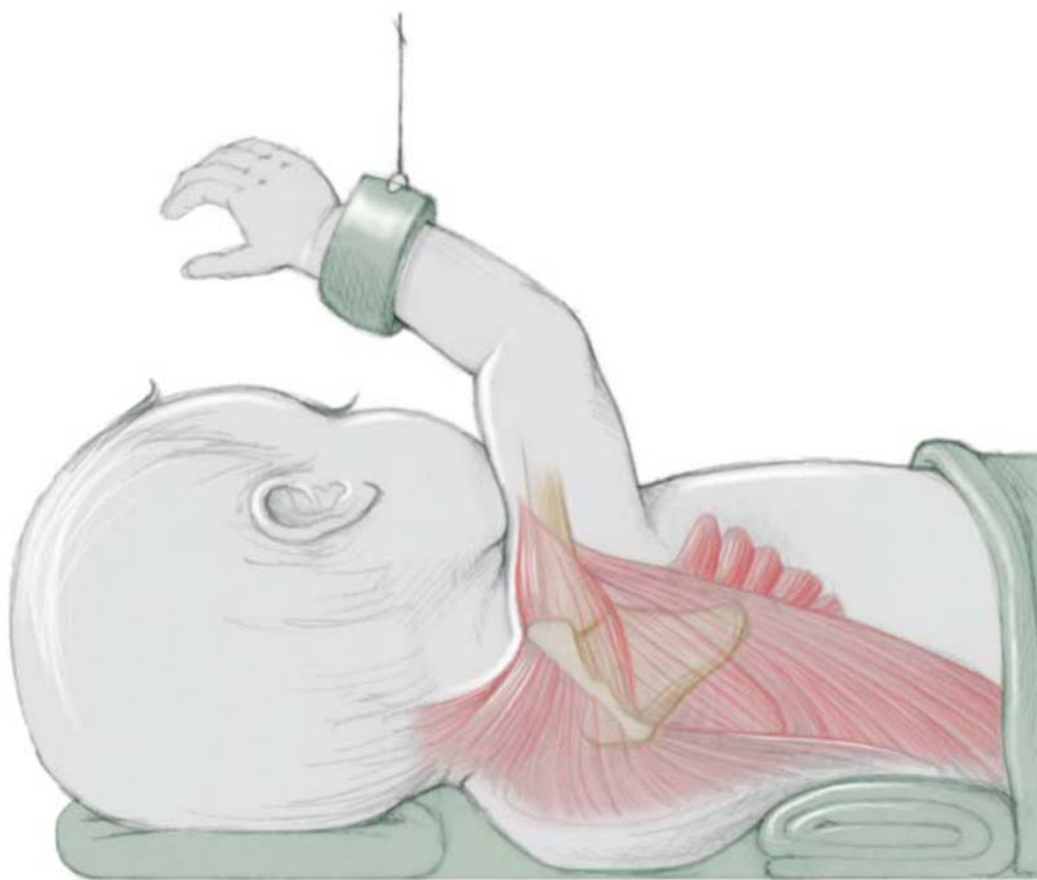


Slika 10. Bronhoskopski nalaz TEF. TEF se je u vidu blede-ružičaste trakaste strukture.

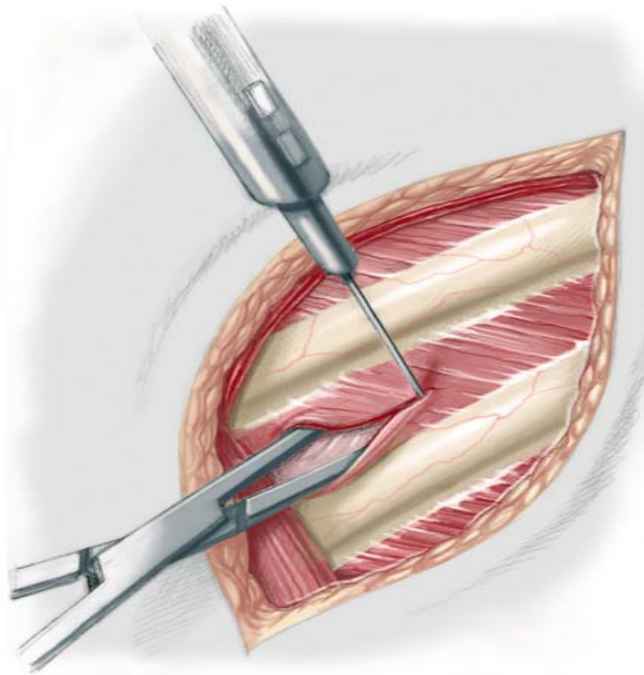
2.9.2. OPERATIVNI TRETMAN ATREZIJE JEDNJAKA

Primarnu anastomozu AJ neophodno je uraditi u prvih 48 sati od rođenja ukoliko je to moguće (Mortell i sar., 2009). Pri izvođenju operacije otvorenom torakotomijom položaj pacijenta je levi bočni (**Slika 11**) sa desnom rukom koja može biti u asistiranju suspenziji. Polulučna incizija na koži se izvodi na oko 1 cm ispod i ispred donjeg ugla skapule. Incizija započinje napred u nivou srednje aksilarne linije i pruža se pozadi do donjeg ugla skapule. Tokom pristupa se koristi tehnika razdvajanja i raslojavanja mišića, češće nego prosecanje mišića, pri čemu se široki i pljosnati *m. latissimus dorsi* retrahuje, a adherentni *m. serratus anterior* pomera nagore i napred. Grudni koš se

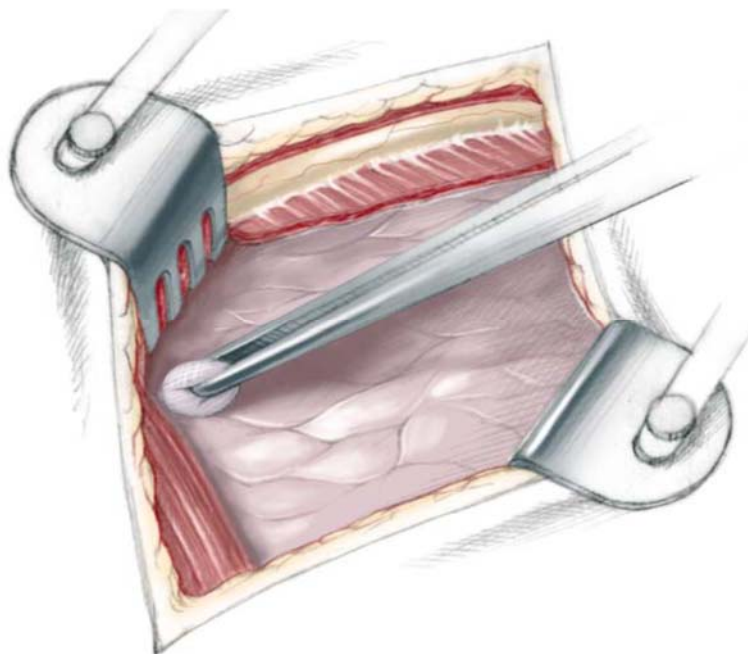
otvara kroz IV međurebarni prostor raslojavanjem interkostalnih mišića (*Slika 12*). Zadnjem medijastinumu se pristupa ekstrapleuralno, pri čemu se identifikuje, ligira i resecira *v. azigos* (*Slika 13 i 14*). Ukoliko preoperativno nije utvrđeno postojanje dekstopozicioniranog aortnog luka, pristupa se desnoj postreolateralnoj torakotomiji.



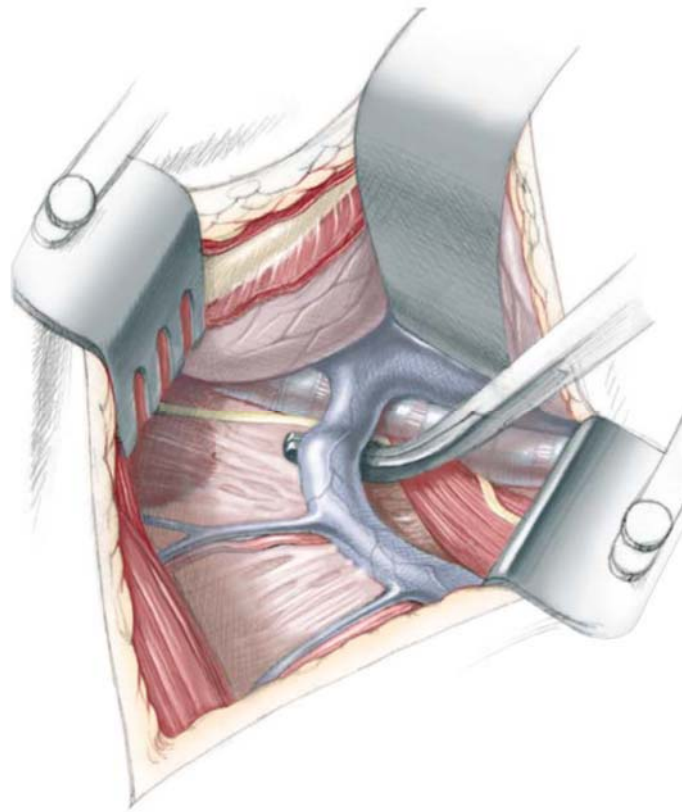
Slika 11. Pozicija pacijenta preoperativno. Levi bočni položaj sa suspenzijom ruke.



Slika 12. Raslojavanje i razdvajanje interkostalnih mišića u međurebarnom prostoru.

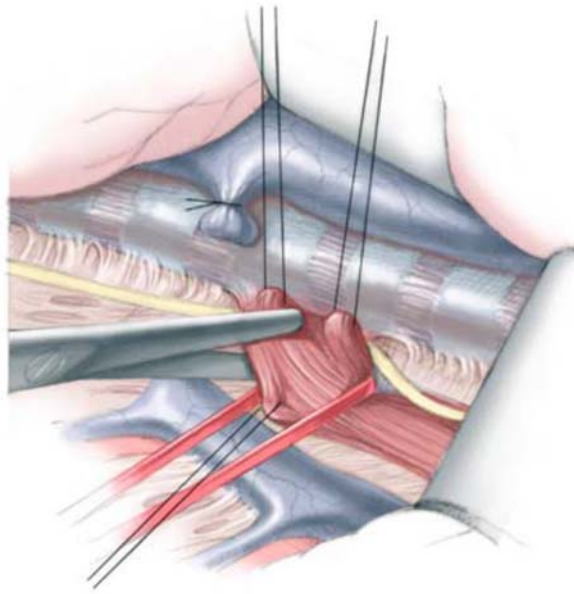


Slika 13. Ekstrapleuralni pristup zadnjem medijastinumu.

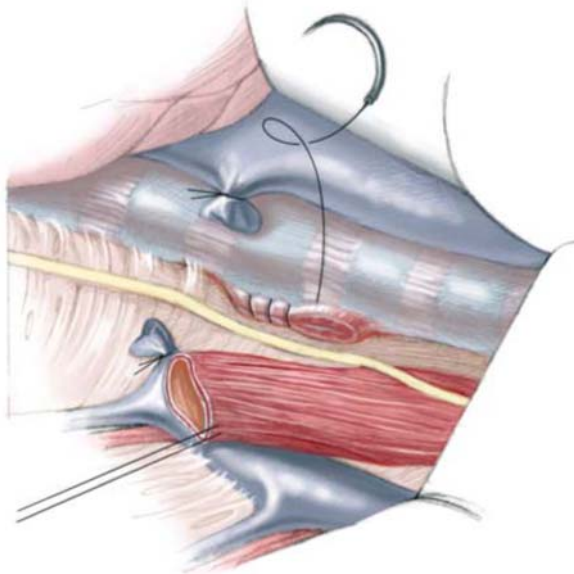


Slika 14. Identifikacija *v. azigos*. Prikazan je luk vene.

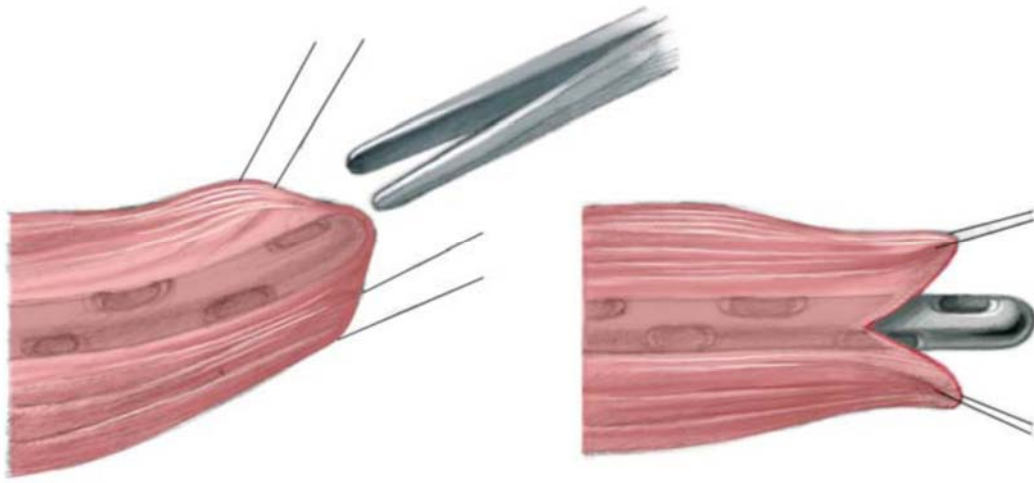
Ukoliko je TEF prisutna sledi njena identifikacija, ligiranje i razdvajanje od traheje (**Slika 15**). Nakon zatvaranja fistule testira se njena hermetičnost. Proksimalni segment jednjaka se identifikuje preko plasirane NG sonde. Nakon identifikacije proksimalni segment se mobilize. Prilikom mobilizacije proksimalnog segmenta ne postoji rizik od ishemijske lezije zbog dobre vaskularizacije u poređenju sa distalnim okrajkom, pa ukoliko je neophodno izvesti preparaciju ona se može izvoditi sve do gornje torakalne aperture. Proksimalni okrajak se potom otvara i krajevi jednjaka se anastomoziraju u jednom sloju upotrebom monofilamentnog konca 5.0 pri čemu se prvo formira zadnji zid anastomoze, a potom preko NG sonde Ch 5 i prednji zid anastomoze (**Slike 16, 17, 18, 19**). Nakon toga, u nivou anastomoze se plasira torakalni dren. Grudni koš je se zatvara po slojevima (Puri i sar., 2009; Mortell i sar., 2009).



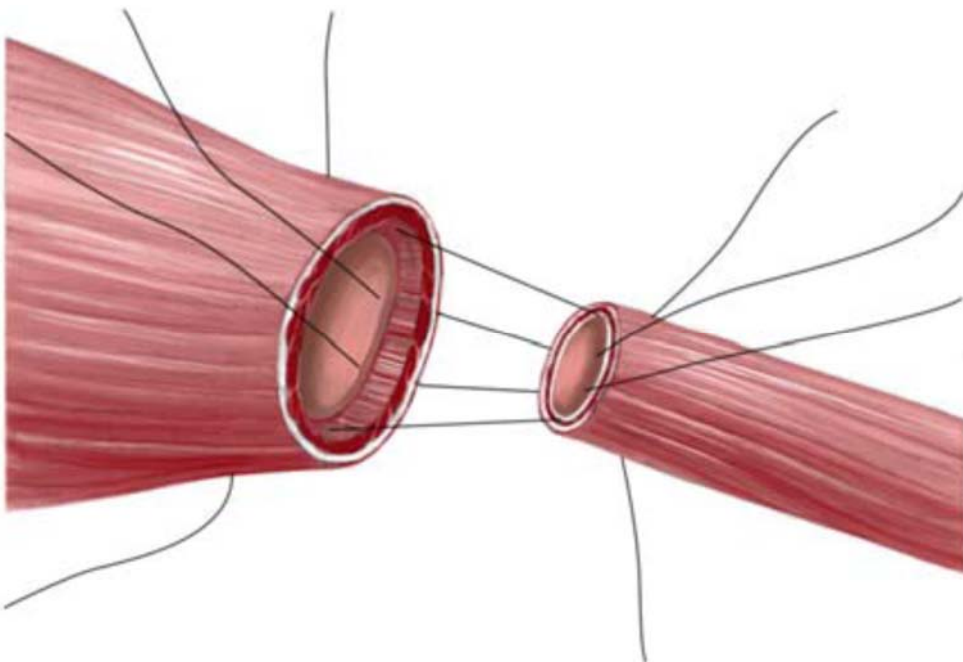
Slika 15. Identifikacija i resekcija TEF.



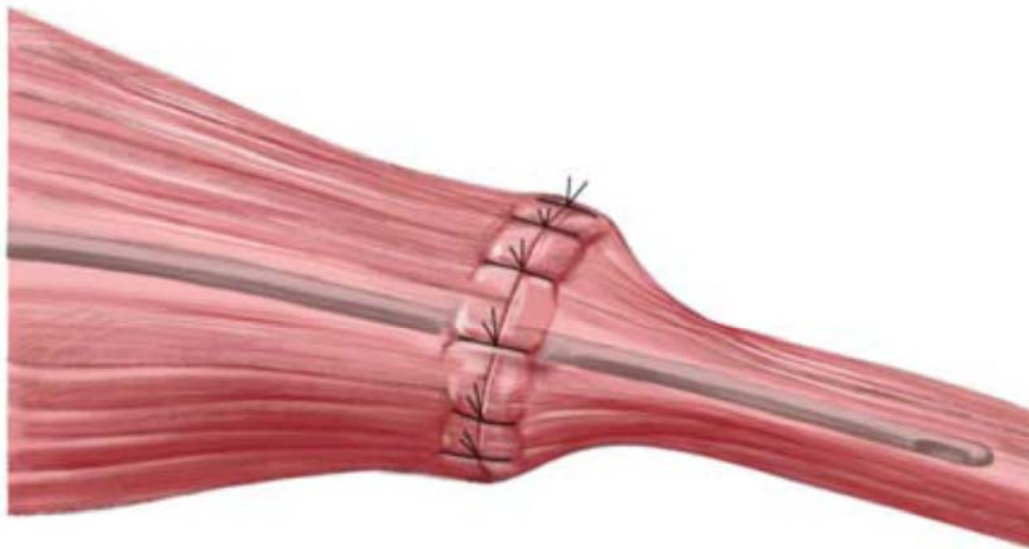
Slika 16. Zatvaranje TEF i mobilizacija distalnog okrajka jednjaka.



Slika 17. Otvaranje proksimalnog segmenta jednjaka.



Slika 18. Formiranje anastomoze između proksimalnog i distalnog segmenta jednjaka.



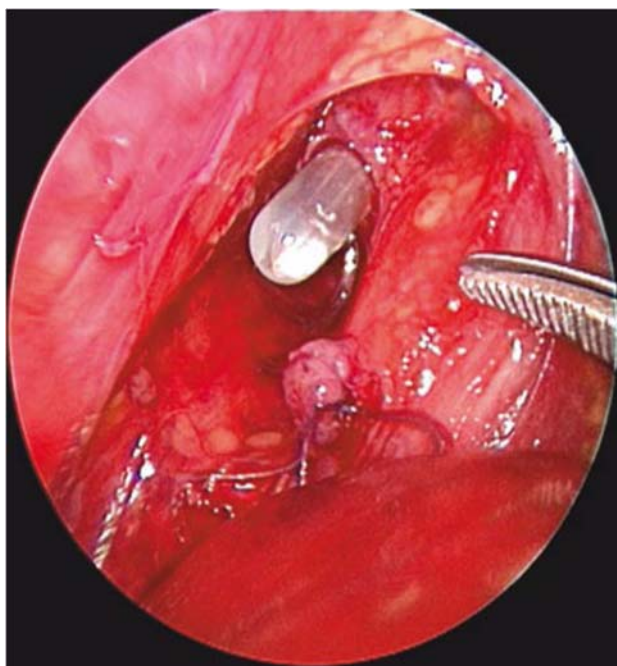
Slika 19. Formirana primarna anastomoza. **Napomena:** Slike 11-19 su preuzete iz Puri., Höllwarth, urednici. *Pediatric Surgery: Diagnosis and Management*, Springer, Berlin, 2009.

2.9.3. TORAKOSKOPSKI TRETMAN ATREZIJE JEDNJAKA

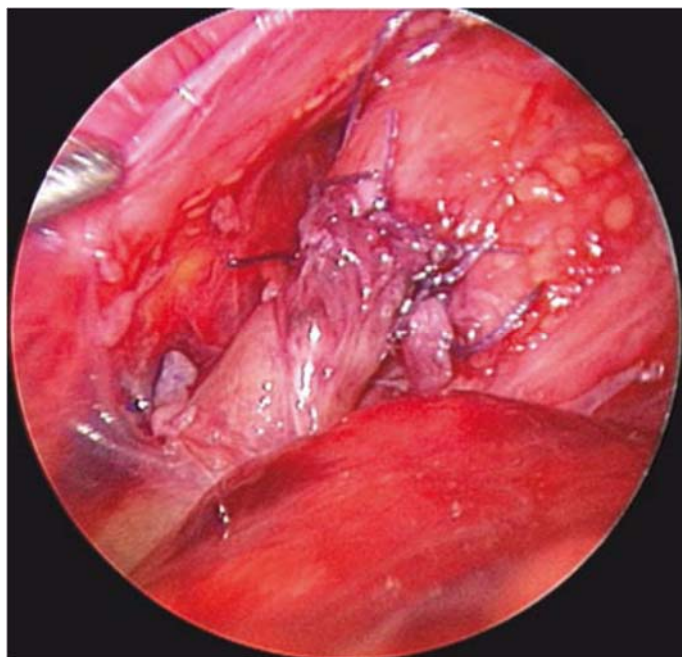
Prva poznata torakoskopska rekonstrukcija AJ izvršena je 1999. godine (Mackinaly, 2009). Zastupnici metode torakoskopske rekonstrukcije tvrde da se primenom ove metode izbegavaju komplikacije torakotomije kao što su rizik od akutnog i hroničnog postoperativnog bola, sinostoze rebara, skolioza, deformiteta grudnog koša, kao i neželjenih estetskih kozmetskih defekata u smislu zaostatka ožiljaka (Rothenburg, 2013; van der Zee, Gallo i Tytgat, 2015). Kao prednost navode i lakši pristup operativnom polju, kao i odsustvo rekurentnih fistula (Rothenburg, 2013). Jedan od nedostataka ove tehnike je uglavnom transpleuralni pristup, mada je opisan i ekstrapleuralni pristup u operativnom lečenju AJ (Ron i sar., 2009). Kao nedostatak se navodi i ograničeni operativni prostor, naročito pri formiranju anastomoze jednjaka (Holcomb i sar., 2005).

Torakoskopske operacije AJ „long gap“ tipa se uspešno izvode uz primenu modifikovane tracione metode po Fokeru (Foker i sar., 1997) uz precizno definisani preoperativni protokol, očuvanje jednjaka pacijenta i izuzetno veliki stepen preživljavanja od 94% (Bagolan i sar., 2013). Ova hirurška metoda doprinosi smanjivanju učestalosti postoperativnih komplikacija i kraćoj hospitalizaciji (14-20 dana) po tvrdnjama grupe autora iz Utrehta (van der Zee, Gallo i Tytgat, 2015).

U svakom slučaju, torakoskopska metoda lečenja AJ predstavlja tehnički veoma zahtevnu hiruršku intervenciju (Hadidi i sar., 2007) tako da pojedini autori preporučuju da se ona primenjuje i izvodi samo u velikim centrima i od strane hirurga koji imaju izuzetno veliko iskustvo u lečenju ove urođene anomalije (*Slike 20 i 21*) (Ron i sar., 2009; Holcomb i sar., 2005).



Slika 20. Torakoskopska metoda lečenja AJ. Izvođenje anastomoze jednjaka.



Slika 21. Torakoskopska metoda lečenja AJ. Formirana anastomoza jednjaka.
Napomena: Slike 20 i 21 su preuzete iz: Parikh, Crabbe, Auldist, Rothenberg, urednici. Pediatric Thoracic Surgery, Springer-Vrlag London, 1-614; 2009.

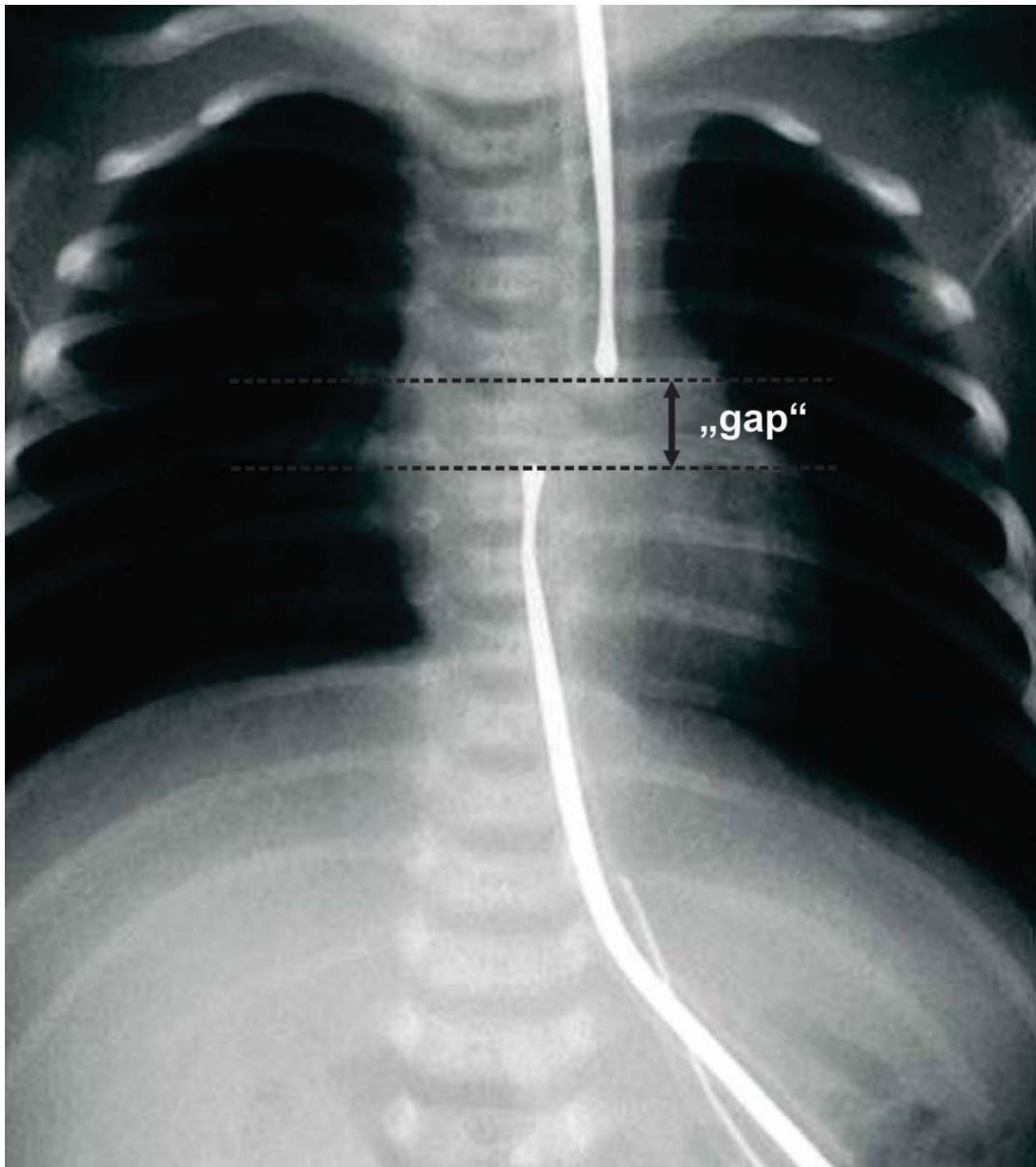
2.9.4. „LONG GAP“ ATREZIJA JEDNJAKA

Ovaj tip atrezije jednjaka predstavlja najveći izazov za dečijeg hirurga (Nasr i Langer, 2013; Bagolan i sar., 2013; van der Zee, Gallo i Tytgat, 2015). Veliko rastojanje između atretičnih delova je po pravilu češće kada ne postoji TEF. Ključni znak na osnovu kojeg se može pretpostavi da se radi o ovom tipu atrezije je kad postoji odsustvo gasa u trbuhu na RTG snimku. U ovom slučaju radi se o izolovanoj AJ bez TEF što je čest slučaj (75-80%) ili o AJ sa proksimalnom TEF koja je daleko ređa (20-25%) (Puri i Hollwarth, 2009). Pojedini autori ističu proširenu definiciju AJ „long gap“ tipa vezujući je i za AJ sa distalnom TEF (Friedmacher i Puri, 2012; Bagolan i sar., 2013). Razlog za ovo se vezuje za čest slučaj da je proksimalni deo jednjaka kratak, teško rastegljiv primenom mobilizacije i trakcije, te nije moguće formiranje primarne anastomoze jednjaka (Bagolan i sar., 2013; van der Zee, Gallo i Tytgat, 2015).

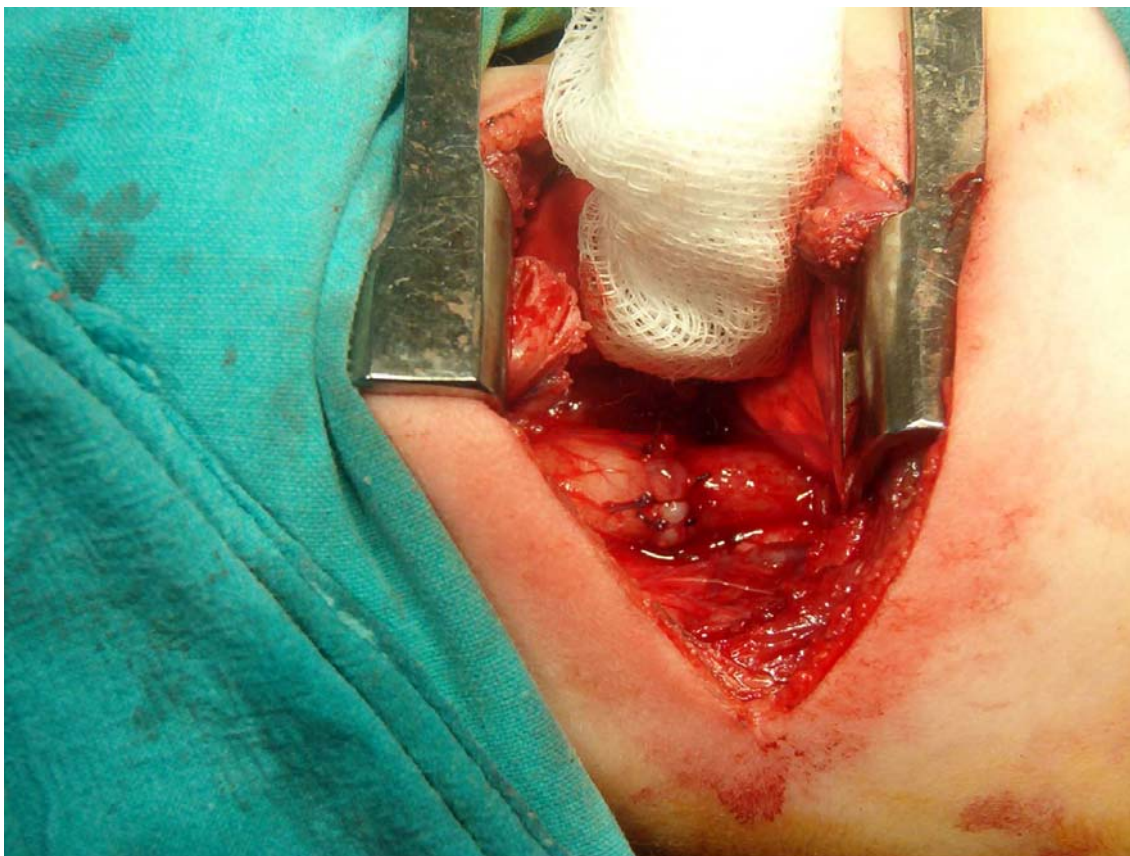
Definicija „long gap“ AJ u odnosu na dužinu rastojanja između atreličnih delova jednjaka je neusaglašena i obično se svodi na ličnu ili timsku procenu hirurga. Pored navedenog, ovo rastojanje („gap“) se različito iskazuje, ili u centrimetrima, ili u odnosu na visinu susednih pršljenskih tela. Pod AJ „long gap“ se smatraju atrezije kod kojih je rastojanje između atreličnih delova jednjaka (proksimalnog i distalnog) veće od: 2.1 cm (Upadhyaya i sar., 2007), 2.5 cm (Foker i sar., 1997), 3 cm (Hirschl i sar., 2002; Bagolan i sar., 2004) ili čak 4 cm (Till, Sorge i Wachowiak, 2013). Druga grupa autora navodi ovo rastojanje poredeći ga sa visinom susednih pršljenskih tela, definišući „long gap“ AJ, kao atreziju kod koje je rastojanje veće od: 3 pršljenska tela (Bagolan i sar., 2013), 4-5 pršljenskih tela (Hadidi, Hosie i Waag, 2007) ili 6 pršljenskih tela (Spitz, 2006).

Među hirurzima postoji opšta saglasnost da je „najbolji jednjak, pacijentov jednjak“, te je rasprostranjen stav da je neophodno sačuvati jednjak pacijenta, kada god je to moguće, ili je neophodno sve učiniti da se to i ostvari (Bagolan i sar., 2004; Foker i sar., 2009; Friedmacher i Puri, 2012). Opisano je mnogo hirurških tehnika koje favorizuju izvođenje **primarne anastomoze kod AJ „long gap“ tipa** (Puri i Khurana, 1998; Konkin i sar., 2003; Ron, De Coppi i Pierro, 2009; Lee i sar., 2014). Ali, poznato je da je anastomoza pod dugotrajnom tenzijom u velikom riziku od popuštanja, teškog GER i stenoze na mestu formirane anastomoze uprkos značajnom elasticitetu zida jednjaka (Ron, De Coppi i Pierro, 2009; Lee i sar., 2014). Ako je rastojanje između proksimalnog i distalnog atreličnog segmenta jednjaka suviše veliko tako da je nemoguće izvođenje primarne rekonstrukcije, pristupa se inicijalnom formiranju gastrostome. Ukoliko postoji i TEF, sledi njena ligatura, a nakon 8 do 12 nedelja izvodi se formiranje primarne odložena anastomoze (Thambipilli i sar., 2007; Puri i Hollwarth, 2009; Lee i sar., 2014). Tokom ovog perioda dolazi do spontanog rasta i izduživanja atreličnih segmenata (Thambipilli i sar., 2007; Puri i Hollwarth, 2009), mada je opisana i kontroverzna metoda stimulacija rasta segmenata jednjaka trakcionim šavovima (Foker i sar., 2005; Foker i sar., 2009; Bagolan i sar., 2013; van der Zee, Gallo i Tytgat, 2015) koja se izvodi uz otvoren pristup ili torakoskopskom trakcionom metodom putem dva odvojena interkostalna recesusa (Till, Sorge i Eachowiak, 2013; van der Zee, Gallo i Tytgat, 2015).

Ukoliko je rastojanje između segmenata i dalje veliko pristupa se **zameni jednjaka**, pri čemu se najviše koristi želudac u vidu gastričnog „pull up“-a ili formiranja gastričnog tubusa (reverzni ili izoperistaltični) (Spitz, Kiely i Pierro, 2004; Ron, De Coppi i Pierro, 2009). Moguća je i upotreba kolona i jejunuma kao morfološkog supstituenta za jednjak (Stone i sar., 1986; Ron, De Coppi i Pierro, 2009; Foker i sar., 2009; Bax, 2009).



Slika 22. Preoperativna procena dužine („gap“) pred izvođenje primarne odložene anastomoze. Prikazane su sonde plasirane u prohodne segmente jednjaka (proksimalni, gore i distalni, dole). Uočite međuprostor koji odgovara atretičnom delu čija je dužina veća od visine tela grudnog pršljenja. Preuzeto i modifikovano sa slobodno dostupne mrežne stranice <http://dare.uva.nl/document/14841>.



Slika 23. Primarna odložena anastomoza. Segmenti su povezani (uočite šav).

2.9.5 POSTOPERATIVNI TRETMAN ATREZIJE JEDNJAKA

Ishrana posredstvom nazogastrične sonde (NG) se obično započinje drugog ili trećeg dana postoperativno. Sedmog postoperativnog dana se sprovodi rutinsko radiografsko snimanje kontrastnim sredstvom radi provere stanja anastomoze. Ukoliko nema znakova popuštanja anastomoze, NG sonda se uklanja nakon čega se započinje peroralna ishrana. U završnom delu sledi i uklanjanje torakalnog drena (Moretll i Azizkhan, 2009).

2.10. POSTOPERATIVNI ISHOD I MOGUĆE KOMPLIKACIJE

2.10.1. RANE POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE

Jedna od najtežih postoperativnih komplikacija je **popuštanje anastomoze**. Faktori koji doprinose ovoj vrsti komplikacije su loša hirurška tehnika šivenja (previše ili premalo šavova, šavovi stegnuti previše ili premalo, odsustvo mukoznog sloja u šavnoj liniji) i tenzija na mestu anastomoze. Većina ovih komplikacija prilikom rutinskog ispitivanja ne dovodi do izraženijih simptoma i uglavnom se rešava konzervativno. Ovo podrazumeva nastavak ishrane deteta preko NG sonde dok se kontrastnim ispitivanjem ne potvrdi saniranje nastalog curenja usled popuštanja anastomoze, što se i dešava posle nekoliko dana. Neka od popuštanja se manifestuju pojavom pljuvačke u torakalnom drenu što je prisutno u 6-17% slučajeva (Spitz, 2006). Značajnije popuštanje na mestu anastomoze se sreće u 3-5% slučajeva. Nastaje u periodu od 40 do 72 časa nakon izvedenog hirurškog zahvata i po pravilu se vezuje za lošu hiruršku tehniku. U svim slučajevima kad dođe do ovakvog popuštanja razvijaju se klinički znaci medijastinitisa, te je neophodna ponovna hirurška intervencija i primena antibiotika širokog spektra (Moretll i Azizkhan, 2009).

Stenoza na mestu anastomoze je vrlo česta komplikacija nakon operativne rekonstrukcije AJ, ali se najčešće sreće i u kasnom postoperativnom periodu, na primer nedeljama ili mesecima nakon izvedene operacije. Takođe, stenoze su se značajno češće javljaju nakon operativnog tretmana AJ „long gap“ tipa (Kovesi i Rubin, 2004). Definicija stenozе varira u odnosu na različite studije kao i kriterijumi na osnovu kojih se ona dijagnostikuje. U većini studija navodi se relativno visoka zastupljenost stenozе jednjaka koja je prisutna kod 37-52% slučajeva. Izgleda je da stepen zastupljenosti ove komplikacije značajno veći nego što se navodi, sudeći po potrebi za izvođenjem balon dilatacija stenozа koje su se izvodile u čak 80% slučajeva (Spitz, 2006; Rintala, Sistonenen, Pakarinen, 2009; Moretll i Azizkhan, 2009). Dilatacija stenozе se uglavnom sprovodi pod kontrolom endoskopa.

Faktori koji povećavaju rizik od nastanka stenozе su tenzija na mestu anastomoze (stenoza je mnogo češća kod pacijenata koji su operisani od AJ „long gap“ tipa) (Rintala, Sistonenen i Pakarinen, 2009) i loša hirurška tehnika. Anastomoze koje

su formirane u jednom sloju „end-to-end“, su u smanjenom riziku od razvoja stenoze u odnosu na alternativne tehnike (miotomija, prednji režanj). Vrsta konca koja se upotrebljava za suturiranje značajno doprinosi većem procentu stenoze (npr. silk povećava rizik u odnosu na monofilamentne resorptivne konce sa dužim vremenom resorpcije) (Moretll i Azizkhan, 2009). Trajnije stenoze su obično udružene sa gastroezofagealnim refluksom (Myers, Beasley i Auldist, 1990; Chittmittrapap i sar., 1990), te je od izuzetnog značaja njegov pravilan tretman radi smanjenja kiselosti želudačnog sadržaja, a samim tim i sprečavanja značajnijeg razvoja ožiljnog tkiva (Moretll i Azizkhan, 2009).

Rekurentna TEF je ređa komplikacija koja je zastupljena u 3-15% slučajeva (Spitz, 2006). Fistula se obično klinički manifestuje u periodu od 2. do 18. meseca postoperativno (Kovesi i Rubin, 2004). Simptomi ove komplikacije uključuju pojavu dugotrajnog kašlja, cijanoze koja se posebno uočava prilikom hranjenja, zagrcavanje, i pojava rekurentnih pneumonija (Rintala, Sistonen i Pakarinen, 2009). Dijagnoza se potvrđuje primenom kontrastnog snimanja ili traheobronhoskopijom. Standardni hirurški pristup u ovom slučaju podrazumeva torakotomiju, mada poslednjih godina sve je više prijavljenih slučajeva torakoskopskog rešavanja ove komplikacije, koje su u većem ili manjem stepenu uspešne (Moretll i Azizkhan, 2009).

2.10.2. KASNE POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE

Disfagija je jedan od najčešćih simptoma koji se javljaju nakon operacije AJ. Saopštena incidenca ove kasne komplikacije iznosi od 10 do 60% slučajeva (Spitz, 2006; Moretll i Azizkhan, 2009). Različit procenat zastupljenosti je najverovatnije uslovljen razlikama u načinu definisanja disfagije. Pri ovome je bitno isključiti stenozu na mestu anastomoze, mada ona nije prisutna u velikom broju slučajeva dijagnostikovane disfagije. Pored poremećaja motiliteta jednjaka, pojavi stenoze doprinose i kongenitalni funkcionalni deficit u mišićnoj i nervnoj organizaciji kao što je već navedeno (Rintala, Sistonen i Pakarinen, 2009).

Druga značajna kasna komplikacija koja nastaje nakon rekonstrukcije AJ je **gastroezofagealni refluks (GER)**. GER je zastupljen u oko 50% pacijenata operisanih od AJ, mada se tvrdi da blaži oblik ove komplikacije postoji kod svih operisanih

pacijenata (Goyal i sar., 2005). Visoka incidenca GER-a je najverovatnije posledica postojeće disfagije i poremećaja u motilitetu jednjaka. Hirurška rekonstrukcija jednjaka sa svoje strane doprinosi pojavi GER-a jer dolazi do dislokacije pozicije donjeg ezofagealnog sfinktera što dovodi do njegove disfunkcije (Moretl i Azizkhan, 2009). Simptomi GER-a uključuju povremeno i ponavljano povraćanje, disfagiju, nenapredovanje u dobijanju telesne mase, zaostajanje u rastu, rekurentne pneumonije i opstruktivne respiratorne tegobe (Holschneider i sar., 2007). Preporučuje se da se protektivni antirefluksni tretman započne neposredno nakon operacije i nastavi tokom perioda od najmanje 12 do 18 meseci nakon rođenja (Goyal i sar., 2005). Nakon ovog perioda, GER nestaje kod većine pacijenata zahvaljujući pre svega pozicioniranju i vrsti ishrane (dete ga „preraste“ kako se to često navodi u kliničkoj praksi) (Tovar i sar., 2007). Antacidi i prokinetici su indikovani kao primarni lekovi u terapiji ukoliko GER i dalje perzistira. Samo manji broj pacijenata zahteva dodatni hirurški tretman (Koivusalo, Pakarinen i Rintala, 2007), koji uključuje različite vrste fundoplikacije (Tovar i sar., 2007). U adolescenata i odraslih koji su operisani zbog AJ, prijavljena incidenca GER-a se kreće između 27 i 75% (Rintala, Sistonen i Pakarinen, 2009).

Deca rođena sa AJ imaju **problemea sa ishranom i rastom**. Ova deca su po pravilu prevremeno rođena uz malu porođajnu masu vezanu za svoj uzrast. Problemi sa hranjenjem uzrokovani GER-om, stenozom na mestu anastomoze ili ezogafealnim dismotilitetom su vrlo česti tokom ranog detinjstva. Ipak, dugotrajnije praćenje i ishod su pokazali da je njihova prognoza odlična jer u kasnijem periodu detinjstva obično uspeju da nadoknade zaostatak u telesnom rastu i razvoju (Goyal i sar., 2005).

Dugotrajni funkcionalni **problemi sa respiratornim traktom** su tekođe česti nakon operacije AJ (Rintala, Sistonen i Pakarinen, 2009). Mnogo faktora doprinosi ovome. To su, pre svega, aspiracija uzrokovana ezofagealnim dismotilitetom i GER-om, strukturalne abnormalnosti glavnih disajnih puteva i poremećen respiratorni epitel sa inkompatibilnim mukocilijarnim aparatom koji ne može odgovoriti funkcionalnim zahtevima (Chetchuti, Phelan i Greenwood, 1992; Goyal i sar., 2005; Moretl i Azizkhan, 2009).

Traheomalacija kao jedna od respiratornih komplikacija se javlja u 75% slučajeva nakon operativnog zahteva (Kovesi i Rubin, 2004). Često se manifestuje upornim stridoroznim kašljem. Zviždanje može pratiti ovaj kašalj (Rintala, Sistonen i Pakarinen,

2009). Dijagnoza se postavlja traheobronhoskopski. Klinički značajna traheomalacija je prisutna u 10-20% slučajeva, a samo u malom broju slučajeva zahteva i dodatnu hiruršku intervenciju (Morthel i Azizkhan, 2009).

U najvećem broju slučajeva traheomalacija se spontano povlači tokom daljeg rasta deteta, a hirurška procedura je rezervisana samo za pacijente kod kojih dolazi do pojave cijanoze i rekurentnih pneumonija. Aortopeksija, hirurška procedura pri kojoj se ascendentni deo aorte fiksira za sternum i na taj način vuče put napred traheomalatičnu traheju, je procedura izbora u ovom slučaju (Morthel i Azizkhan, 2009; Ziegler i sar., 2014).

Rekurentne epizode bronhitisa i pneumonije su česte u prvim mesecima i godinama nakon operacije AJ (Rintala, Sistonen i Pakarinen, 2009). Respiratorni problemi su prisutni pre pete godine, a čini se da se nakon toga saniraju do adolescentnog perioda (Chetchuti i Phelan, 1993). Testovi plućne funkcije pokazuju različite rezultate. Ustanovljeni su i opstruktivi i restriktivni plućni poremećaji, kao i normalan plućni nalaz. Poremećaji plućne funkcije nemaju značajnijeg uticaja na normalan život i bavljenje sportom (Rintala, Sistonen i Pakarinen, 2009).

Deformiteti grudnog koša uključuju elevaciju skapule, deformitete prednjeg zida grudnog koša i skoliozu. Prijavljena incidenca ovih kasnih komplikacija iznosi oko 25% (Rintala, Sistonen i Pakarinen, 2009). Kod pacijenata ženskog pola koji su operisani od AJ prijavljena je i pojava asimetrije dojki u kasnijem životnom uzrastu (Morthel i Azizkhan, 2009). Torakotomija sa oštećenjem inervacije i udruženi deformiteti kičmenog stuba svakako doprinose pojavi ovakvih problemima.

2.10.3 RIZIK OD MALIGNITETA

Dugotrajni GER uzrokuje nastanak hroničnog ezofagitisa, koji vodi u intestinalnu metaplaziju, što je poznato pod nazivom **Baret-ov jednjak**. Nastanak ovog stanja je udružen sa povećanim rizikom od nastanka **adenokarcinoma jednjaka**. Nekoliko studija je dokazalo da je incidenca biopsiono verifikovanog ezofagitisa značajno veća u odraslih koji su operisani od AJ u odnosu na opštu populaciju, dok je učestalost nastanka Baret-ovog ezofagusa i do četiri puta veća (Rintala, Sistonen i Pakarinen, 2009). Postoje dokazi da i druga benigna stanja mogu povećati rizik od

nastanka maligniteta jednjaka. Na primer, postoji visok rizik od nastanka skvamocelularnog karcinoma kod pacijenata sa ahalazijom kardije želuca (Kamangar i sar., 2009).

U literaturi postoje opisi slučajeva ezofagealnog karcinoma kod pacijenata operisanih od AJ, pri čemu se kod pacijenta razvija skvamocelularni karcinom ili adenokarcinom jednjaka. Svi ovi slučajevi su rano dijagnostikovani (srednja starost pacijenta 36 godina) (Rintala, Sistonen i Pakarinen, 2009). Sa druge strane, jedna nedavno objavljena kohortna studija nije pokazala prisustvo karcinoma jednjaka u velikoj seriji od 272 pacijenta koji su operisani od AJ, pri čemu je srednji vremenski period praćenja bio prilično dug i iznosio je 35 godina (Sistonen i sar., 2008). U cilju definitivne potvrde ovog nalaza neophodni su dalje praćenje i dodatne evaluacija. Nedavno je objavljena i pojava jednog izolovanog slučaja skvamocelularnog karcinoma pluća kod devnateanaestogodišnjeg pacijenta koji je kao novorođenče operisan od AJ sa TEF (Esquibies i sar., 2010).

2.10.4 MORTALITET

Mortalitet kod AJ se značajno smanjio i u razvijenim zemljama se kreće od 2-9% (Sfeir i sar., 2013; Koivusalo i sar., 2013; Bagolan i sar., 2013; Wang i sar., 2014; Schneider i sar., 2014). Mortalitet kod AJ je u velikoj meri povezan sa prisustvom udruženih anomalija kardiovaskularnog sistema i malom porođajnom masom (Okomoto i sar., 2009; Wang i sar., 2014).

Prva prognostička klasifikacija faktora rizika kod pacijenata sa AJ koju je predložio Waterson 1962. godine, bila je bazirana na proceni porođajne mase, udruženih anomalija i prisustvu pneumonije. Nakon posledičnog povećanja procenta preživljavanja bila je neophodna revizija ove klasifikacije. Trenutno najčešće upotrebljavana klasifikacija faktora rizika je Spitz-ova iz 1994. godine. Ova klasifikacija je bazirana na prisustvu većih anomalija kardiovaskularnog sistema i maloj porođajnoj masi pri čemu se definišu tri osnovne grupe pacijenata:

Grupa I: Porođajna masa veća od 1500 grama bez većih srčanih anomalija.

Grupa II: Porođajna masa manja od 1500 grama ili veće srčane anomalije.

Grupa III: Porodajna masa manja od 1500 grama i veće srčane anomalije.

Prema Spitz-ovim podacima iz ove sjajne studije preživljavanje u grupi I je iznosilo 97%, ali u grupi III preživljavanje je iznosilo svega 22% (Spitz i sar., 1994). U novijoj studiji baziranoj na pacijentima sa AJ koji su operisani u periodu od 1993-2004. godine, preživljavanje u grupi I je bilo neznatno manje i iznosilo je 98,5%, u grupi II iznosilo je 82%, dok je u grupi III iznosilo 50%, što predstavlja značajan pozitivni pomak (Lopez i sar., 2006).

Veće srčane i hromozomske anomalije su glavni uzročnici rane smrtnosti koja se javlja tokom prvih mesec dana. Loš respiratorni status se pokazao kao jedan od glavnih uzročnika kasne smrtnosti (smrtnost u periodu od 30 dana do 2 godine nakon izvedene operacije) uključujući sindrom iznenadne smrti novorođenčeta, aspiraciju, traheomalaciju i reaktivne poremećaje respiratornih puteva (Choudhury i sar., 1999; Goyal i sar., 2005).

2.10.5 KVALITET ŽIVOTA

Veoma mali broj studija se bavio istraživanjem kvaliteta života pacijenata operisanih od AJ u dužem vremenskom periodu (period od 6 do 18 godina). Ovi pacijenti su naveli da simptomi refluksa značajno narušavaju njihov osećaj zdravlja. Prema podacima njihovih roditelja udružene anomalije su značajno uticale na zdravlje (Peetsholdi i sar., 2009). U nekim studijama između 15 i 33% pacijenata operisanih od AJ navodi da je njihov lošiji kvalitet života uglavnom vezan za gastrointestinalne i respiratorne simptome (Koivusalo i sar., 2005; Deurloo i sar., 2005). Estetski problemi vezani za nastanak ožiljka i elevaciju skapule su narušavali kvalitet života u skoro 50% slučajeva (Koivusalo i sar., 2005).

Pored navedenih, postoji i nekoliko studija u kojima je rađena procena kvaliteta života kod pacijenata operisanih od AJ različitim hirurškim tehnikama. U jednoj takvoj sudiji utvrđeno je da su pacijenti sa AJ kod kojih je rađena zamena jednjaka kolonom imali mnogo više gastrointestinalnih i respiratornih simptoma od onih kod kojih je urađena primarna anastomoza ili primarna odložena anastomoza jednjaka (Ure i sar., 1998). Novije studije navode da navedene razlike ne postoje, opovrgavajući istaknute

podatke (Koivusalo i sar., 2005). Uticaj udruženih anomalija nije pokazao značajan uticaj na opšti kvalitet života kod pacijeneta sa AJ (Deurloo i sar., 2005).

Na osnovu većine studija, dugoročna prognoza kvaliteta života pacijenata operisanih od AJ je dobra. Nije primećen značajan i preterano negativan uticaj na fizičko i psihosocijalno zdravlje (Ure i sar.,1998; Koivusalo i sar., 2005; Deurloo i sar., 2005).

3. RADNA HIPOTEZA

Uspeh u lečenju AJ „long gap“ tipa zavisi od:

- 1) pravilno postavljenih indikacija koje doprinose izboru operativne metode (primarna odložena anastomoza ili zamena jednjaka gastričnim tubusom),
- 2) stepena komorbiditeta kod pacijenata obolelih od AJ „long gap“ tipa,
- 3) telesne mase pacijenta,
- 4) postoperativne nege,
- 5) pojave hirurških komplikacija i izvođenja dodatnih operativnih tretmana i
- 6) pojave respiratornih komplikacija i sepse.

Iz ove opšte hipoteze izveli smo sledeće **specifične radne hipoteze:**

1. Grupe pacijenata na kojima su primenjene primarna odložena anastomoza i zamena jednjaka gastričnim tubusom imaju različite prosečne telesne mase,
2. Grupe pacijenata na kojima su primenjene primarna odložena anastomoza i zamena jednjaka gastričnim tubusom se razlikuju u učestalosti prisustva udruženih anomalija,
3. Grupe pacijenata na kojima su primenjene primarna odložena anastomoza i zamena jednjaka gastričnim tubusom se razlikuju u stepenu prisustva združenih faktora rizika (komorbiditeta),
4. Grupe pacijenata na kojima su primenjene primarna odložena anastomoza i zamena jednjaka gastričnim tubusom se razlikuju u incidenciji ranih i kasnih hirurških komplikacija,
5. Grupe pacijenata na kojima su primenjene primarna odložena anastomoza i zamena jednjaka gastričnim tubusom se razlikuju u incidenciji produžene hospitalizacije, rizika od sepse i plućnih komplikacija,
6. Grupe pacijenata na kojima su primenjene primarna odložena anastomoza i zamena jednjaka gastričnim tubusom se razlikuju u uspešnosti tretmana poređenjem na osnovu više varijabli,
7. Uspešnost ishoda operacije je povezan sa stepenom komorbiditeta pacijenata.

4. CILJEVI RADA

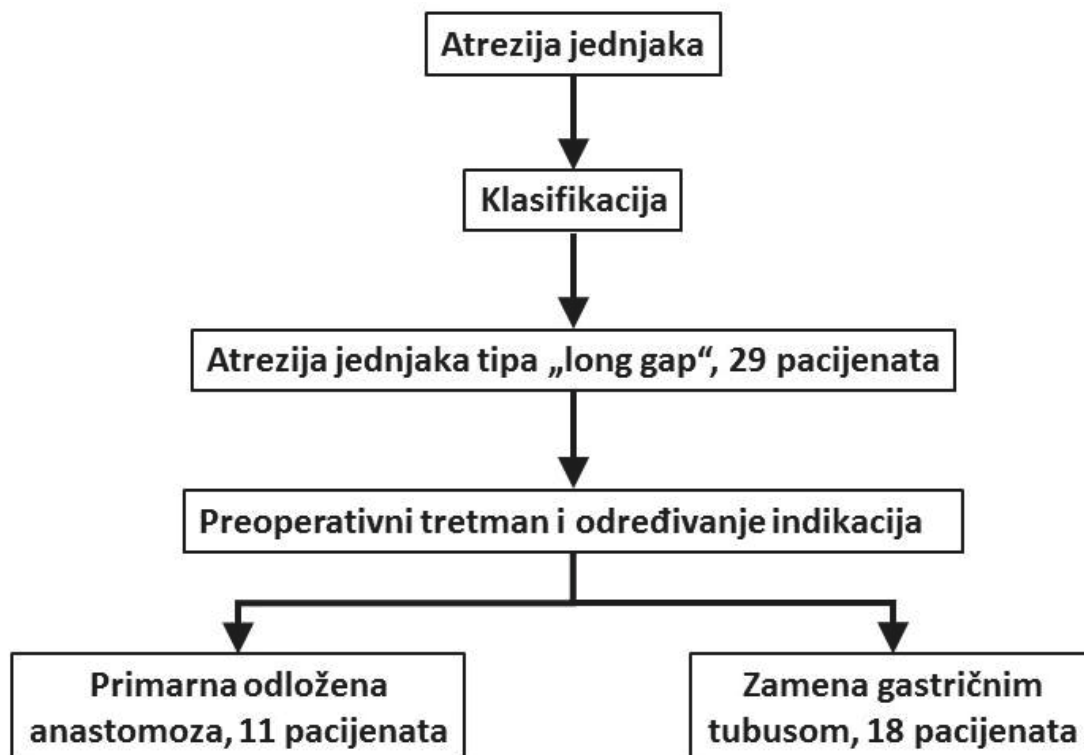
Imajući u vidu činjenicu da je AJ „long gap“ tipa najzahtevniji u svakom pogledu, te da je u našoj ustanovi ranije počela da se primenjuje tehnika zamene jednjaka gastričnim tubusom, a potom i tehnika primarne odložena anastomoze, postavljeni su sledeći ciljevi:

1. Odrediti indikacije na osnovu kojih se odlučivalo o tipu operativne metode kod AJ „long gap“ tipa
2. Uporediti uspeh lečenja AJ „long gap“ tipa metodama primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom
3. Uporediti uspešnost primenjenih operativnih metoda na osnovu zajedničkih kriterijuma
4. Oceniti relativni značaj prisustva komorbiditeta za uspeh lečenja AJ „long gap“ tipa

5. MATERIJAL I METODE

Prvi deo studije se odnosio na vremenski period od 1999. do 2009. godine. Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 60 pacijenata sa AJ, sa ili bez traheozofagealne fistule (sledeći modifikovani Gross-ov klasifikacioni sistem). Praćeni su: uzrast pacijenta, telesna masa na rođenju, ocena na rođenju („Apgar score“), gestacijska starost, vreme pristupanja operativnom zahvatu, respiratorni status, prisustvo ili odsustvo udruženih anomalija, postojanje postoperativnih komplikacija i mortalitet. Pacijenti su klasifikovani na osnovu Spitz-ovih i Waterson-ovih prognostičkih kriterijuma. Za analizu podataka korišten je SPSS statistički program.

Drugi deo studije se odnosio na vremenski period 2010. do 2013. godine. Ovaj deo studije se nadovezivao na prethodni u cilju delimičnog upoređivanja prognostičkih faktora. Istraživanje je izvedeno u formi serije slučajeva koja je obuhvatala isključivo decu sa AJ “long gap“ tipa, sa ili bez TEF, koja su operisana metodama primarne odložene anastomoze ili zamene jednjaka gastričnim tubusom. Period praćenja je bio od 1999. do 2013. godine. Uzorak je činilo 29 pacijenata koji su podeljeni u dve grupe (grupa A i grupa B) uvažavajući tip operativne metode. Grupu A su sačinjavali pacijenti operisani metodom primarne odložene anastomoze (11 pacijenata) a u grupu B su bili uključeni pacijenti operisani metodom zamene jednjaka gastričnim tubusom (18 pacijenata).



Dijagram 1. Drugi deo studije. Atrezija jednjaka „long gap“ tipa. Dve grupe pacijenata lečenih metodama primarne odložene anastomoze (grupa A) i zamenom jednjaka gastričnim tubusom (grupa B). Uzorak od 29 pacijenata, period praćenja 1999-2013. godina.

U obe grupe su razmatrane i upoređivane postavljene indikacije na osnovu kojih se opredeljivalo za tip operativne metode: 1) dužina rastojanja (“gap“) između atretičnih delova jednjaka koja je određivana na osnovu dijagnostičkih (specifične native radiografije, “bebigram“ i “gap-o-gram“) i hirurških kriterijuma (intraoperativni nalaz), 2) patoanatomski tip dijagnostikovane AJ koji je određivan na osnovu modifikovane Gross-ove klasifikacije, koja u ovom slučaju može biti AJ tipa “long gap“ bez traheozofagealne fistule ili AJ tipa “long gap“ sa traheozofagealnom fistulom (distalnom ili proksimalnom), 3) gestacijska starost pacijenta, 4) telesna masa pacijenta na rođenju, 5) prisustvo ili odsustvo udruženih anomalija i 6) respiratorni status pacijenta (ventilacijski nezavisni ili ventilacijski zavisni pacijenti).

Procenu uspeha u lečenju kod obe grupe pacijenata određivali smo na osnovu sledećih kriterijuma: 1) vremena provedenog u jedinici intenzivne nege nakon obavljenog hirurškog zahvata (do 4 nedelje ili duže od 4 nedelje), 2) indeksa telesne mase (ITM), kao pokazatelja uhranjenosti koji je određivan u 6 navrata (u trenutku prijema i otpusta pacijenta, i nakon otpusta u periodima od 3 meseca, 6 meseci, 1 godine i 2 godine po izvedenom operativnom zahvatu, 3) prisustva ili odsustva hirurških komplikacija (ranih i kasnih), 4) dodatnih operativnih tretmana koji su izvedeni nakon hirurškog zahvata (gastrostoma, ezofagealna cervikostoma i dilataciona terapija stenoze), 5) prisustvo ili odsustvo sepse 6) pojava respiratornih komplikacija i 7) učestalost mortaliteta. Po obavljenoj proceni uspeha u lečenju za svaku grupu zasebno, uporedili smo uspeh u lečenju između grupa.

Unutar svake grupe pacijenata pratili smo 6 zajedničkih obeležja za određivanje indikacija koje opredeljuju izbor operativne metode i 7 zajedničkih obeležja za procenu uspeha u lečenju nakon čega su obeležja bila upoređivana između grupa. Za potrebe testiranja 3., 6. i 7. specifične hipoteze konstruisane su dve sumarne skale: skala komorbiditeta i skala uspešnosti operacije. Skalu „komorbiditeta“ čine 4 binarne varijable: gestacijska starost, telesna masa, udružene anomalije i ventilacijska zavisnost. Skala „uspešnosti“ sumira 6 binarnih varijabli koje prikazuju uspešnost intervencije: indeks telesne mase, pojavu dodatnih komplikacija, potrebu za dodatnim operativnim tretmanom, pojavu sepse, pojavu respiratornih komplikacija i eventualni smrtni ishod.

Zbog malog broja analiziranih slučajeva, statistička analiza je počivala na neparametarskim metodama. Jednakost distribucija izučavanih obeležja je testirana Man-Vitni i Kolmogorov-Smirnov testom, veza između varijabli je testirana hi-kvadrat testom i koeficijentom kontingencije, kao i Spirmanovim koeficijentom korelacije.

6. REZULTATI

U periodu između 1999. i 2009. godine u našoj ustanovi je lečeno 60 pacijenata sa AJ, sa ili bez traheozofagealne fistule. Srednja vrednost telesne mase je iznosila 2660 grama (minimalna 1100 grama, maksimalna 4140 grama). Srednja ocena na rođenju je bila 9. Gestacijska starost novorođenčadi na porođaju se kretala između 30 i 41 nedelje (srednja vrednost 38 nedelja). Većina pacijenata je imala gestacijsku starost od 37 nedelja (25 %). Gestacijsku starost od 38 i 39 nedelja je imalo 14 pacijenata (23%). Vreme pristupanja operativnom zahvatu je iznosilo između 5 sati i 7 dana. Kod 50% pacijenata operativni zahvat je izveden u prvih 24 sata. U prvih 48 sati operisano je 85% pacijenata. **Analizom podataka ustanovili smo da telesna masa, ocena na rođenju, gestacijska starost i vreme pristupanja operativnom zahvatu značajno utiču na mortalitet i morbiditet operisane novorođenčadi sa AJ ($p<0.05$).**

Loš respiratorni status je imao 21 pacijent (35%) u trenutku prijema u našu ustanovu. Devet pacijenata je bilo ventilacijski zavisno u trenutku hospitalizacije. Inicijalno je bila neophodna njihova stabilizacija, nakon čega se pristupalo operativnom zahvatu. Udružene anomalije su bile prisutne kod 41% (25 pacijenata) uzorka. Najčešće su bile zastupljene višestruke anomalije (zastupljene istovremeno u više organskih sistema) i to kod 17% pacijenata. Slede ih srčane (13%), muskuloskeletne (5%), urogenitalne (3%), gastrointestinalne (2%) i hromozomske anomalije (ispod 2%). **Statističkom procenom našeg uzorka došli smo do rezultata da udružene anomalije, bilo višestruke ili vezane za samo jedan organski sistem, značajno utiču na preživljavanje i ishod lečenja ove vrste anomalije ($p<0.05$).**

Tipovi AJ koji su bili zastupljeni u našem uzorku, shodno Gross-ovoj klasifikaciji, su prikazani u *tabeli 1*.

Tabela 1. Tipovi atrezije jednjaka. *Legenda:* AJ- atrezija jednjaka; TEF- traheozofagealna fistula.

Tip AJ	Broj pacijenata	Učestalost (%)
AJ sa distalnom TEF	50	83
AJ sa proksimalnom TEF	4	7
AJ bez TEF	4	7
TEF bez AJ	2	3
Ukupno	60	100

Tip atrezije jednjaka u našoj analizi nije značajno uticao na mortalitet i morbiditet kod ove grupe pacijenata.

Dužina rastojanja između atreličnih delova jednjaka je iznosila između 1 i 5 cm. Od 60 operisanih pacijenata, izvođenje primarne anastomoze jednjaka je bilo moguće kod 45 pacijenata, što je 75% slučajeva. Statističkom analizom je ustanovljeno da dužina rastojanja značajno utiče na preživljavanje i obolevanje kod ovih pacijenata. Pacijenti kod kojih nije bila moguće izvođenje primarne anastomoze su klasifikovani kao „long gap“ tip AJ i lečeni su metodama primarne odložene anastomoze ili zamenom jednjaka gastričnim tubusom. Trinaest pacijenata u ovom uzorku (22%), uvažavajući navedeni kriterijum, su imali AJ „long gap“ tipa.

Vrsta i procentualna zastupljenost postoperativnih komplikacija su date u **tabeli 2**. Sepsa je izdvojena kao zasebna komplikacija i bila je zastupljena kod 15% pacijenta.

Tabela 2. Postoperativne komplikacije kod atrezije jednjaka.

Vrsta komplikacije	Broj	Učestalost (%)
Curenje na anastomozi	3	5
Stenoza na anastomozi	9	15
Recidiv TEF	2	3
Gastroezofagealni refluks	3	5
Traheomalacija	2	3
Sepsa	9	15
Višestruke komplikacije	8	13

Kod 24 pacijenta (40%) nije bilo postoperativnih komplikacija. Sepsa je bila prisutna kod 15% pacijenata u ovom uzorku. Statističkom analizom ustanovljen je ukupan **mortalitet od 28%** (17 pacijenata) pri čemu je sepsa bila glavni uzročnik smrtnosti. Ustanovljeno je da postoperativne komplikacije i sepsa zajedno, značajno utiču na mortalitet u ovoj grupi. Same hirurške komplikacije ne utiču značajno na nastanak sepse, ali je analizom ustanovljeno da značajno utiču na mortalitet i morbiditet ($p < 0.05$).

Drugi deo studije se odnosio na period između 2010. do 2013. godine. U ovoj grupi pacijenata su i slučajevi AJ „long gap“ tipa iz perioda 1999.-2009. godina. Na Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „dr Vukan Čupić“ operisano je 29 pacijenata sa **atrezijom jednjaka „long gap“ tipa**. Pacijenti sa AJ „long gap“ tipa su obuhvatali sve kod kojih prilikom inicijalnog operativnog zahvata nije bilo moguće izvođenje primarne anastomoze zbog dužine rastojanja između atretičnih segmenata. Jedanaest pacijenata je operisano metodom primarne odložene anastomoze (grupa A), a osamnaest pacijenata je operisano metodom zamene jednjaka reverznim gastričnim tubusom (grupa B). U grupi B bilo je deset pacijenata muškog, a osam ženskog pola, dok je u grupi A bilo pet pacijenata muškog i šest ženskog pola. U obe grupe telesna masa na prijemu je iznosila između 1570 i 4140 grama, a telesna dužina između 41 i 54 cm. Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na telesnu masu i telesnu dužinu

između ove dve grupe pacijenata ($p > 0.05$). Starost pacijeneta na prijemu za obe grupe je iznosila između jednog i dva dana, sem jednog pacijenta iz grupe B, koji je bio stariji.

Prosečna ocena na rođenju („Apgar score“) je iznosila 8 u obe grupe pacijenata. Gestacijska starost u obe grupe je iznosila 36 nedelja (grupa A – 34-40 nedelja; grupa B – 34-39 nedelja). Vreme pristupanja operativnom zahvatu je iznosilo između 10 sati i 4 dana u obe grupe, sem jednog pacijenta iz grupe B koji je došao sa primarno urađenom gastrostomom. Inicijalni operativni zahvat u grupi A je podrazumevao, nakon sprovedene dijagnostike, formiranje gastrostome i aspiraciju proksimalnog atretičnog dela jednjaka preko katetera plasiranog u lumen okrajka. U zavisnosti od tipa AJ (prema Gross-ovoj klasifikaciji) i dužine rastojanja između atretičnih delova, traheozofagealna fistula (proksimalna ili distalna) je separatisana od traheje i nakon toga ligirana uz torakotomijski, ekstrapleuralni pristup, najčešće kroz četvrti međurebarni prostor sa desne strane grudnog koša. Operativni tretman u grupi B je podrazumevao inicijalno formiranje gastrostome i cervikostome a potom torakotomiju po istom principu kao u grupi A. Ukoliko se kod pacijenata iz grupe B radilo o tipovima AJ sa proksimalnom ili distalnom traheozofagealnom fistulom, izvođen je identičan operativni pristup u cilju separacije od respiratornih puteva.

U grupi A, shodno Gross-ovoj klasifikaciji, **zastupljenost prema tipu AJ** je bila sledeća: AJ bez fistule (tip A)- 63%, AJ sa proksimalnom traheozofagealnom fistulom (tip B)- 27%, AJ sa distalnom traheozofagealnom fistulom (tip C)- 10%. Distribucija **u grupi B** zastupljenost je bila sledeća: AJ bez fistule (tip A)- 34%, AJ sa proksimalnom traheozofagealnom fistulom (tip B)- 39%, AJ sa distalnom traheozofagealnom fistulom (tip C)- 27% (*Tabela 3*).

Tabela 3. Klasifikacija atrezija jednjaka „long gap“ tipa na osnovu Gross-ove klasifikacije.

Klasifikacija AJ „long gap“ tipa po Gross-u	
Grupa A	Grupa B
Tip A (63%)	Tip A (34%)
Tip B (27%)	Tip B (39%)
Tip C (10%)	Tip C (27%)

Udružene anomalije u grupi A su bile prisutne kod 4 pacijenta (36%), a u grupi B kod 8 pacijenata (44%). U obe grupe najčešće su bile prisutne anomalije više organskih sistema u procentu od 28% i anomalije kardiovaskularnog sistema (14%). Slede gastrointestinalne (8 %), urogenitalne (5%) i hromozomske anomalije (2%).

Pri prvom prijemu u našu ustanovu u grupi A tri pacijenta su bila ventilacijski zavisna (27%), a u grupi B je bilo osam ventilacijski zavisnih pacijenata (44%). Ostali pacijenti u obe grupe nisu zahtevali **ventilacijsku potporu** prilikom prijema.

Postoperativno smo u obe grupe određivali **vreme provedeno na odeljenju hirurške intenzivne nege**. U grupi A, 8 pacijenata (72%) je boravilo više od 4 nedelje u hirurškoj intenzivnoj nezi, dok je u grupi B taj procenat bio daleko manji i iznosio je 44% (8 pacijenata) (**Tabela 4**). Kao jedan od pouzdanih pokazatelja uspešnog postoperativnog oporavka i ishoda koristili smo **indeks telesne mase (ITM)**. U grupi A ITM je bio pozitivan u 90% slučajeva (10 pacijenata), a dok je u grupi B bio pozitivan u 89% slučajeva (16 pacijenata). ITM smo određivali preoperativno i postoperativno, sledeći definisani protokol.

Tabela 4. Vreme provedeno na odeljenju hirurške intenzivne nege kod obolelih od AJ „long gap“ tipa.

Vreme provedeno na odeljenju hirurške intenzivne nege		
	Grupa A	Grupa B
Kraće od 4 nedelje	3 (28%)	10 (56%)
Duže od 4 nedelje	8 (72%)	8 (44%)

Postoperativne komplikacije su u grupi A bile evidentirane kod 6 pacijenata (55%), a u grupi B kod 12 pacijenata (67%), dok je dodatni operativni zahvat kod pacijenata koji su lečeni metodom primarne odložene anastomoze bio neophodan kod 45% novorođenčadi, a u grupi pacijanata kod kojih je primenjena metoda zamene jednjaka gastričnim tubusom taj procenat je bilo daleko veći i iznosio je 72%.

Sepsa kao poseban i vitalno značajan entitet, je uvrštena u postoperativne komplikacije. U grupi pacijenata lečenih metodom primarne odložene anastomoze, sepsa je registrovana kod 5 pacijenata (45%), a u pacijenata lečenih metodom zamene jednjaka gastričnim tubusom sepsu je imalo 7 pacijenata (39%). Sepsa je kao zasebna komplikacija značajno uticala na prolongiran boravak na odeljenju hirurške intenzivne nege, kao i na nastanak postoperativnih respiratornih komplikacija. **Postoperativne respiratorne komplikacije** u grupi A su registrovane kod 5 pacijenata (45%), a u grupi B kod 6 pacijenata (33%). Analizom podataka ustanovili smo da **hirurške komplikacije nisu uticale na nastanak sepse, ali su značajno uticale na ishod lečenja, odnosno mortalitet ($p < 0.05$).**

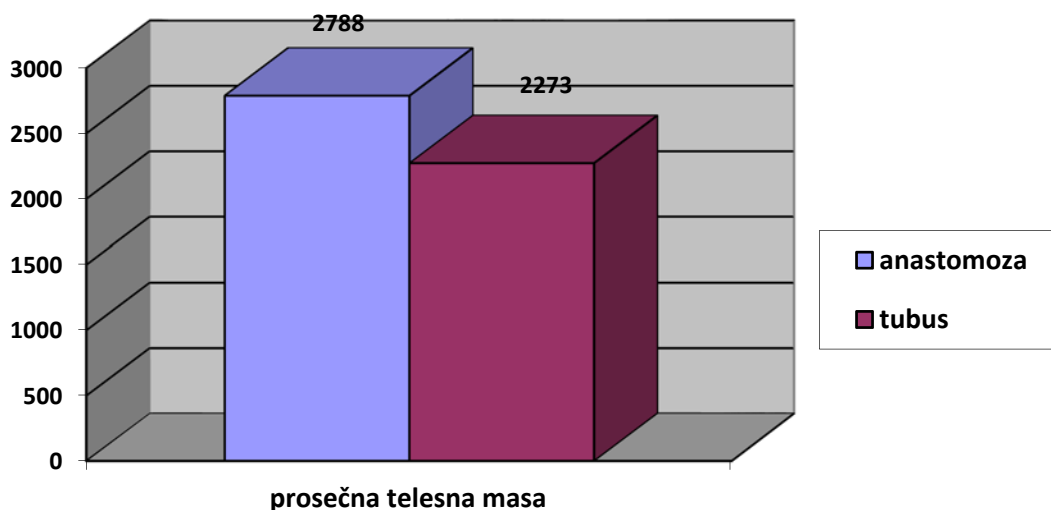
Mortalitet u grupi A je iznosio 10%, dok je u grupi B bio nešto veći i iznosio je 17%. **Ukupan mortalitet u obe grupe je bio svega 13.5%.** Uticaj sepse na mortalitet je bio statistički visoko značajan do te mere ($p < 0.05$) da se može reći da je **sepsa glavni uzročnik mortaliteta.**

6.1. ODREDITI INDIKACIJE NA OSNOVU KOJIH SE ODLUČIVALO O TIPU OPERATIVNE TEHNIKE KOD ATREZIJE JEDNJAKA TIPA „LONG GAP“

Metoda primarne odložene anastomoze se češće izvodi kod pacijenata mlađe životne dobi i manje telesne mase. Za procenu životne dobi (starosti) nismo radili testiranje, jer su svi pacijenti, osim jednog, bili stari do 2 dana, što ih svrstava u istu grupu rizika. **Specifična hipoteza 1** (prikazana u poglavlju radne hipoteze): grupe pacijenata na kojima su primenjene metode primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom imaju različite prosečne telesne mase (Tabela 5, Grafikon 1).

Tabela 5. Testiranje telesne mase kod obolelih od AJ „long gap“ tipa u odnosu na indikacije. *Legenda:* TM – telesna masa; nivo poverenja je 0,05.

	Nulta hipoteza	Statistički test	Vrednosti	Tumačenje
<u>1</u>	Raspodela TM	Mann- Whitney U test	0.134	Zadržava se nulta hipoteza
<u>2</u>	Raspodela TM	Kolmogorov Smirnov test	0.119	Zadržava se nulta hipoteza



Grafikon 1. Srednje vrednosti telesne mase u obe grupe pacijenata.

Oba testa (Man-Vitni i Kolmogorov-Smirnov) pokazuju da **telesna masa i dužina rastojanja nisu uticale na izbor metode**. Ostajemo pri nultoj hipotezi da je medijana telesne težine kod obe grupe pacijenata (obe metode) jednaka (tj. izmerene razlike nisu statistički značajne).

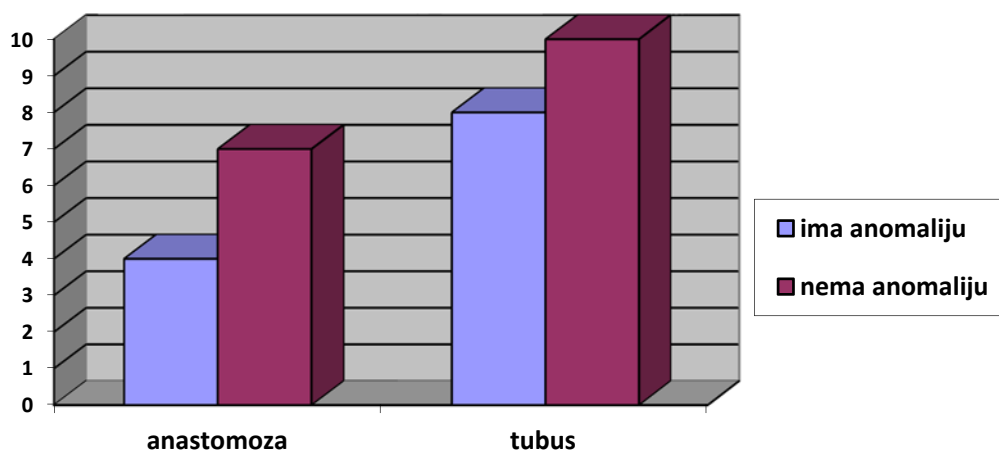
Udružene anomalije mogu uticati na češći izbor primarne odložene anastomoze. **Specifična hipoteza 2:** grupe pacijenata na kojima su primenjene metode primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom se razlikuju u učestalosti prisustva udruženih anomalija (Tabele 6 i 7, Grafikon 2).

Tabela 6. Prikaz udruženih anomalija u obe grupe pacijena obolelih od AJ „long gap“ tipa.

	Hirurška metoda		Ukupno
	Odložena anastomoza	Gastrični tubus	
Anomalije nema	7	10	17
ima	4	8	12
Ukupno	11	18	29

Tabela 7. Rezultati testiranja udruženih anomalija kod obolelih od AJ „long gap“ tipa.

	Vrednosti	Značajnost
Phi	.080	.668
Cramer's V	.080	.668
Contingency Coefficient	.079	.668
Ukupno	29	



Grafikon 2. Distribucija udruženih anomalija u obe grupe pacijenata.

Hi kvadrat test pokazuje da **prisustvo anomalija nije opredeljivalo izbor metode**. Koeficijent kontingencije nema statističku značajnost, ostajemo pri nultoj hipotezi da je distribucija frekvencija u tabeli ukrštanja jednaka.

Analizirajući prethodne specifične hipoteze, došli smo do **specifične hipoteze 3: grupe pacijenata na kojima su primenjene metode primarne odložene anastomoze i**

zamene jednjaka gastričnim tubusom se razlikuju u stepenu prisustva združenih faktora rizika (komorbiditeta) (Tabela 8).

Da bismo ocenili da li je kompleksnost slučajeve, tj. prisustvo više otežavajućih okolnosti, opredeljivala izbor metode, konstruisali smo 'skalu komorbiditeta'. Skalu čine 4 binarne varijable: gestacijska starost (do 37 nedelja kodirano sa 1, starije od 37 nedelja i više sa 0), telesna masa (manje od 2000 grama kodirano sa 1, 2000 grama i više sa 0), udružene anomalije (prisustvo 1, odsustvo 0) i ventilacijska zavisnost (1= da, 0= ne). Na ovaj način smo dobili varijablu sa opsegom 0-4 i sve vrednosti sa skale su se pojavile kod naših pacijenata.

Tabela 8. Testiranje skale komorbiditeta. Nivo poverenja je 0,05.

	Nulta hipoteza	Statistički test	Vrednosti	Tumačenje
1	Raspodela "skala komorbiditeta"	Mann- Whitney U test	0.412	Zadržava se nulta hipoteza
2	Raspodela "skala komorbiditeta"	Kolmogorov Smirnov test	0.872	Zadržava se nulta hipoteza

Ovaj metodološki pristup je pokazao da ni prisustvo združenih faktora rizika nije opredeljivalo izbor operativne metode. Nakon dobijenih rezultata sledi procena drugog i trećeg cilja našeg rada u skladu sa specifičnim hipotezama izvedenim iz osnovne radne hipoteze.

6.2. PROCENITI USPEH LEČENJA ATREZIJE JEDNJAKA „LONG GAP“ METODOM PRIMARNE ODLOŽENE ANASTOMOZE

I

6.3. PROCENITI USPEH LEČENJA ATREZIJE JEDNJAKA „LONG GAP“ TIPAMETODOM ZAMENE JEDNJAKA GASTRIČNIM TUBUSOM

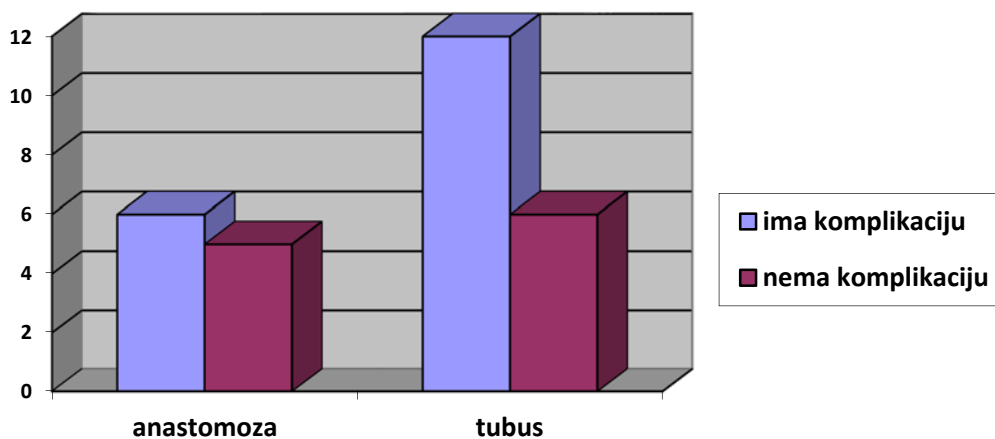
Nakon prethodne analize i postavljenih ciljeva analizirali smo prednosti metode primarne odložene anastomoze: manji broj ranih i kasnih hirurških komplikacija. Iz ovog sledi **specifična hipoteza 4: grupe pacijenata na kojima su primenjene metode primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom se razlikuju u incidenciji ranih i kasnih hirurških komplikacija (Tabele 9 i 10, Grafikon 3).**

Tabela 9. Prikaz postoperativnih komplikacija u obe grupe pacijenata obolelih od AJ „long gap“ tipa.

	Hirurška metoda		Ukupno
	Odložena anastomoza	Gastrični tubus	
Komplikacije ne	5	6	11
da	6	12	18
Ukupno	11	18	29

Tabela 10. Rezultati testiranja postoperativnih komplikacija kod obolelih od AJ „long gap“ tipa.

	Vrednosti	Značajnost
Phi	.121	.514
Cramer's V	.121	.514
Contingency Coefficient	.120	.514
Ukupno	29	



Grafikon 3. Distribucija postoperativnih komplikacija u obe gupe pacijenata obolelih od AJ „long gap“ tipa.

Hi kvadrat test pokazuje da **izbor hirurške metode nije uticao na učestalost komplikacija**. Koeficijent kontingencije nema statističku značajnost, ostajemo pri nultoj hipotezi (distribucija frekvencija u tabeli ukrštanja jednaka).

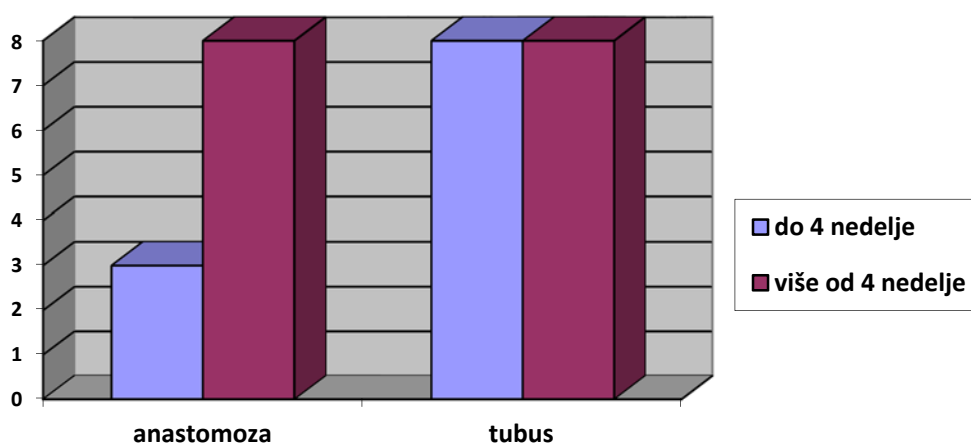
Nedostaci metode primarne odložene anastomoze: produžena hospitalizacija (posebno u intenzivnoj nezi) i povećan rizik od sepse i plućnih komplikacija. Testirali smo **specifičnu hipotezu 5: grupe pacijenata na kojima su primenjene metode primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom se razlikuju u incidenciji produžene hospitalizacije, rizika od sepse i plućnih komplikacija (Tabele 11, 12, 13, 14, 15 i 16, Grafikoni 4, 5 i 6).**

Tabela 11. Prikaz dužine postoperativnog boravka u jedinici intenzivne nege u obe grupe pacijenata obolelih od AJ „long gap“ tipa.

		Hirurška metoda		Ukupno
		Odložena anastomoza	Gastrični tubus	
Intenzivna nega	do 4 nedelje	3	10	13
	više od 4 nedelje	8	8	16
Ukupno		11	18	29

Tabela 12. Testiranje vremena boravka u jedinici intenzivne nege kod obolelih od AJ „long gap“ tipa.

	Vrednosti	Značajnost
Phi	-.276	.137
Cramer's V	.276	.137
Contingency Coefficient	.266	.137
Ukupno	29	



Grafikon 4. Distribucija dužine postoperativnog boravka na odeljenju intenzivne nege.

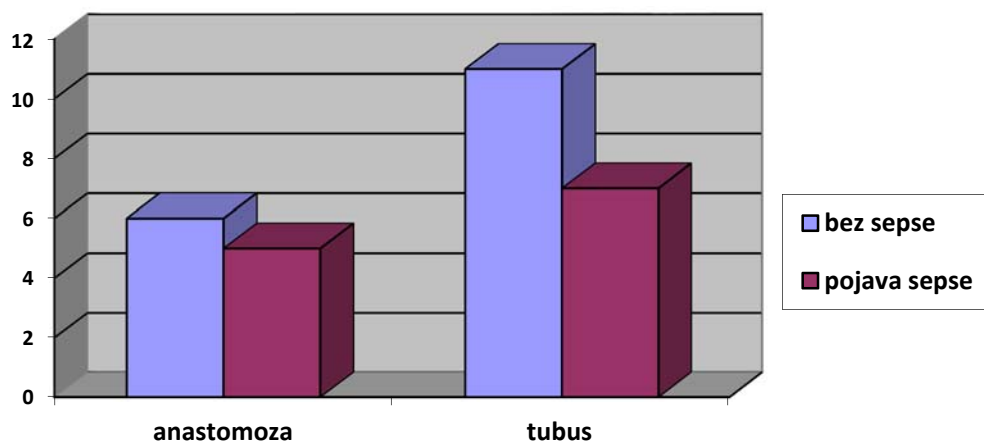
Hi kvadrat test pokazuje da izbor hirurške metode nije uticao na dužinu boravka u intenzivnoj nezi kod obolelih od AJ „long gap“ tipa. Koeficijent kontingencije nema statističku značajnost, ostajemo pri nultoj hipotezi (distribucija frekvencija u tabeli ukrštanja jednaka).

Tabela 13. Prikaz zastupljenosti sepse u obe grupe pacijenata obolelih od AJ „long gap“ tipa.

	Hirurška metoda		Ukupno
	Odložena anastomoza	Gastrični tubus	
Sepsa	ne	6	11
	da	5	7
Ukupno	11	18	29

Tabela 14. Testiranje učestalosti sepse kod obolelih od AJ „long gap“ tipa.

	Vrednosti	Značajnost
Phi	-.065	.728
Cramer's V	.065	.728
Contingency Coefficient	.065	.728
Ukupno	29	



Grafikon 5. Distribucija pojave sepse u obe grupe pacijenata obolelih od Aj „long gap“ tipa.

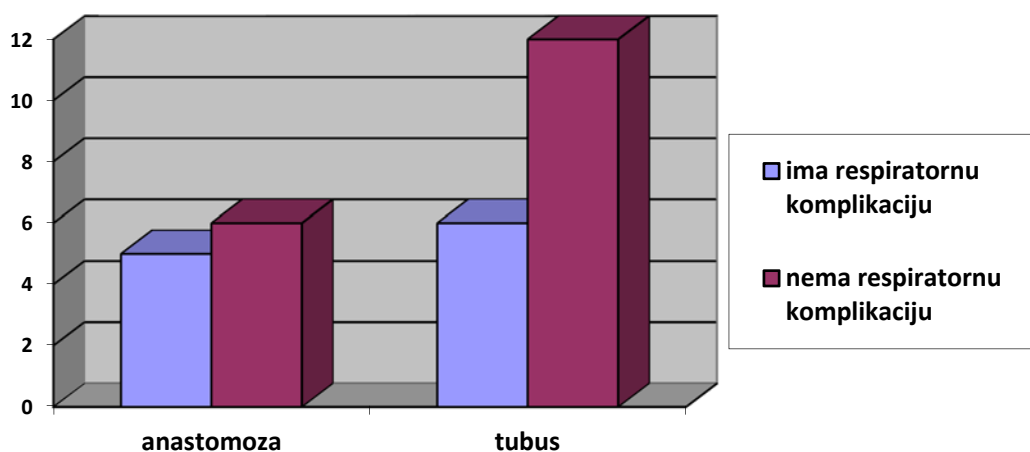
Hi kvadrat test pokazuje da **izbor hirurške metode nije uticao na pojavu sepse**. Koeficijent kontingencije nema statističku značajnost, ostajemo pri nultoj hipotezi (distribucija frekvencija u tabeli ukrštanja jednaka).

Tabela 15. Prikaz zastupljenosti postoperativnih respiratornih komplikacija u obe grupe pacijenata obolelih od AJ „long gap“ tipa.

		Hirurška metoda		Ukupno
		Odložena anastomoza	Gastrični tubus	
Respiratorne komplikacije	ne	6	12	18
	da	5	6	11
Ukupno		11	18	29

Tabela 16. Testiranje respiratornih komplikacija kod obolelih od AJ „long gap“ tipa.

	Vrednosti	Zastupljenost
Phi	-.121	.514
Cramer's V	.121	.514
Contingency Coefficient	.120	.514
Ukupno	29	



Grafikon 6. Distribucija zastupljenosti postoperativnih respiratornih komplikacija u obe grupe pacijenata obolelih od AJ „long gap“ tipa.

Hi kvadrat test pokazuje da **izbor hirurške metode nije uticao na pojavu respiratornih komplikacija**. Koefficient kontingencije nema statističku značajnost, ostajemo pri nultoj hipotezi (distribucija frekvencija u tabeli ukrštanja jednaka).

6.4. UPOREDITI USPEŠNOST PRIMENJENIH OPERATIVNIH METODA NA OSNOVU ZAJEDNIČKIH KRITERIJUMA

Kod četvrtog cilja dolazimo do **specifične hipoteze 6**: grupe pacijenata na kojima su primenjene metode primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom se razlikuju u uspešnosti tretmana iskazanoj posredstvom više varijabli.

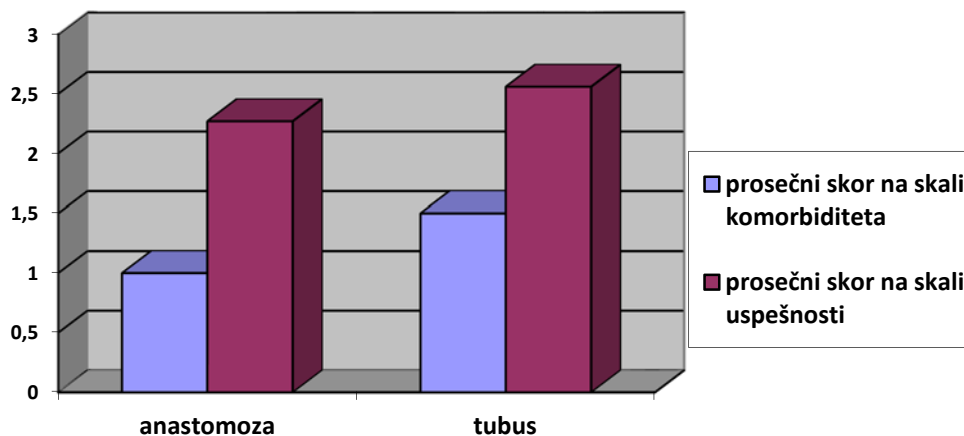
Za poređenje uspešnosti dve operativne metode konstruisana je "skala uspešnosti"/"skala ishoda" koja sumira 6 binarnih varijabli koje prikazuju uspešnost intervencije. Te varjable su: indeks telesne mase (ITM), pojava dodatnih komplikacija, potreba za dodatnim operativnim tretmanom, pojava sepse, pojava respiratornih komplikacija i eventualni smrtni ishod. Prisustvo svake od ovih osobina je kodirano sa 1, osim ITM koji je, kao najznačajniji za uspešan ishod, kodiran sa 2. Odsustvo ovih osobina je svuda kodirano sa 0. Na taj način je dobijena skala koja ima opseg od 0 do 7, a sve ove vrednosti su se pojavile kod naših pacijenata (*Tabela 17*).

Tabela 17. Testiranje "skale ishoda". Nivo poverenja je 0,05.

	Nulta hipoteza	Statistički test	Vrednosti	Tumačenje
1	Distribucija "skale ishoda"	Mann-Whitney U test	0.740	Zadržava se nulta hipoteza
2	Distribucija "skale ishoda"	Kolmogorov Smirnov test	0.983	Zadržava se nulta hipoteza

I ovaj metodološki pristup je pokazao da **izbor hirurške metode nije uticao na uspešnost ishoda**. Ovo nas dovodi i do **specifične hipoteze 7**: Uspešnost ishoda operacije je povezan sa stepenom komorbiditeta pacijenata.

Analizirana je i korelacija između skala komorbiditeta i uspešnosti oporavka i dobijena je statistički značajna korelacija (**Grafikon 7**). Spirman-ov koeficijent korelacije je imao vrednost 0.476 što govori o visokoj povezanosti varijacija na dve skale: **što je manje faktora rizika na početku, to je bolji ishod nakon obavljenog zahvata.**



Grafikon 7. Distribucija „skale komorbiditeta“ i „skale uspešnosti/ishoda“.

7. DISKUSIJA

Učestalost AJ, sa ili bez prisustva traheozofagealne fistule, iznosi 1:3.000-4.500 živorođene dece (Shaw-Smith, 2006; Spitz, 2006), odnosno 1.8-2.4% na 10.000 živorođene dece, kako je to navedeno u dve reprezentativne evropske studije (Pedersen i sar., 2012; Sfeir i sar., 2013) i 3.3 na 10.000 živorođene dece prema informatoru australijskih autora (Riley i Halliday, 2008). Incidencija ove bolesti u našoj zemlji je nepoznata jer još uvek nema centralnog registra te su podaci o ovoj vrsti anomalije nedostupni, ali se smatra da ona odgovara učestalosti zabeleženoj u evropskoj populaciji. Zvanično, na teritoriji naše države postoji pet referantnih centara koji se bave lečenjem ove urođene anomalije (u Beogradu 2, u Novom Sadu, Nišu i Kragujevcu po jedan centar). Deklarativno, centri su sposobni da zbrinu ovu vrstu anomalije. Objektivne okolnosti i stvarne činjenice bi možda dale drugačiju sliku vezanu za lečenje AJ. Na osnovu dostupnih podataka na Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „dr Vukan Čupić“, u periodu od osnivanju institucije ne postoje podaci o tretamnu ove urođene anomalije. Mali uzorak od 29 pacijenata sa AJ tipa „long gap“ je očekivan uvažavajući činjenicu da se radi o veoma retkoj anomaliji. Nešto veća serija od 44 pacijenta sa AJ tipa „long gap“ je korišćena u australijskoj studiji koju su izveli Lee i saradnici (2014), pri čemu je period praćenja bio 25 godina (1986-2010. godina)!

Dostupni podaci se mogu naći u arhivi našeg Instituta, počevši od druge polovine devedesetih godina prošlog veka. Neophodno je napomenuti da je u poslednjih 15 godina, uporedo sa napretkom savremene medicine i naša institucija uložila velike napore u cilju praćenja savremenih trendova u dečijoj hirurgiji težeći da se približi po kvalitetu zdravstvenih usluga razvijenim evropskim državama. Kao što je već navedeno, prvi deo naše studije se odnosio na vremenski period od 10 godina (1999-2009. godina), tokom kojeg je od atrezije jednjaka, sa ili bez traheozofagealne fistule, lečeno 60 pacijenata. Od tog broja, 13 pacijenata je imalo dijagnostikovanu AJ „long gap“ tipa. Analiza prognostičkih faktora je determinisana prema prognostičkim skalama Waterson-a i Spitz-a (Konkin i sar., 2003; Spitz, 2006;).

7.1. ATREZIJA JEDNJAKA: FAKTORI RIZIKA I MORTALITET

Analizirajući podatke dobijene u prvom delu studije, zaključili smo da telesna masa na rođenju značajno utiče na preživljavanje pacijenata sa AJ što je u skladu sa podacima indijskih i američkih autora (Choudhry i sar., 1999; Wang i sar., 2014), ali je u suprotnosti sa rezultatima nedavno izvedenih studija u centrima dve razvijene zemlje (Lopez i sar., 2006; Okomoto i sar., 2009). Takođe, ustanovili smo da ocena na rođenju („Apgar score“) i gestacijska starost pacijenta imaju značajan uticaj na mortalitet u dece sa ovom vrstom urođene anomalije. Ovi podaci su u saglasnosti sa rezultatima reprezentativne studije američkih autora na uzorku od 4168 pacijenata. Podaci su prikupljeni iz centralnog registra Sjedinjenih Američkih Država („KID- Kid's Inpatient Database“). Na osnovu ove studije proističe da telesna masa manja od 1500 grama i gestacijska starost manja od 28 nedelja bitno utiču na povećanje stepena mortaliteta kod obolelih od AJ. Naši nalazi su u saglasnosti i sa rezultatima reprezentativnih francuskih studija koje su obrađivale objedinjene podatke dobijene iz 38 regionalnih centara u kojima se lečila ova anomalija (Sfeir i sar., 2013; Schneider i sar., 2014). Sa druge strane, dobijeni rezultati su u suprotnosti sa podacima proisteklim iz pojedinih studija (Lindhala i Rintala, 1995; Spitz, 2006; Rintala, Sistonon i Pakarinen, 2009).

Starost na prijemu, vreme pristupanja operativnom zahvatu i udružene anomalije su takođe značajno uticale na mortalitet i morbiditet dece operisane od AJ. Ovi podaci su u velikom stepenu saglasni sa rezultatima većine studija (Merz, 2005; Forrester i sar., 2005; Spitz, 2006; de Jong i sar., 2008; Sfeir i sar., 2013; Schneider i sar., 2014). Wang i saradnici (2014) navode ventrikularni septalni defekt (VSD) kao jedan od najvažnijih faktora rizika koji doprinosi povećanju stepena mortaliteta, što je veoma značajan nalaz jer je učestalost udruženih srčanih anomalija iznosila 13% u našem uzorku. Patoanatomski tip atrezije jednjaka nije značajno uticao na ishod lečenja pacijenata operisanih od AJ što je u skladu sa već objavljenim rezultatima (de Jong i sar., 2008).

Sepsa, kao zasebna komplikacija je bila prisutna u 15% slučajeva u našoj grupi pacijenata obolelih od AJ i značajno je uticala na mortalitet, što nije u skladu sa objavljenim podacima po kojima je njeno prisustvo značajno ređe, do 5% (Konkin i sar., 2003; de Jong i sar., 2008) i po kojima ona nema značajnijeg uticaja na preživljavanje

novorođenčadi sa AJ. Ovi podaci se mogu objasniti drugačijim uslovima postoperativne nege u odnosu na naše.

Postoperativne komplikacije u grupi pacijenata sa AJ su bile prisutne kod 60% lečenih pacijenata i značajno su uticale na mortalitet operisanih. Stepenn postoperativnih komplikacija zabeležen u našoj studiji je nešto viši u poređenju sa podacima iz dostupne literature (34% do 50%) (Konkin i sar., 2003; Spitz, 2006; Ioannides i Copp, 2009; Schneider i sar., 2014). Mortalitet kod pacijenata sa AJ je bio 28%, što predstavlja visoku stopu mortaliteta.

7.2. ATREZIJA JEDNJAKA „LONG GAP“ TIP: KLASIFIKACIJA, UDRUŽENE ANOMALIJE, KOMPLIKACIJE I MORTALITET

U drugom delu studije istraživanje je sprovedeno u periodu od 2010. do 2013. godine, na dve grupe pacijenata operisanih različitim operativnim metodama. Ovaj deo studije se odnosio isključivo na AJ „long gap“ tipa. U obe grupe pacijenata, posmatrajući pol, uzrast na prijemu, telesnu masu i telesnu dužinu na rođenju, ocenu na rođenju, gestacijsku starost i vreme pristupanja operativnom zahvatu, ustanovili smo da ne postoji statistički značajna razlika, što je u skladu sa objavljenim rezultatima (Lindhal i Rintala, 1995; Bagolan i sar., 2004; Thambipilli i sar., 2007; Lee i sar., 2014).

Patoanatomski tip AJ „long gap“ tipa, uvažavajući Gross-ovu klasifikaciju, pripadao je tipovima A, B ili C, a učestalost javljanja i zastupljenost ovih tipova su u skladu sa objavljenim rezultatima (Thambipilli i sar., 2007; Lee i sar., 2014) i uz češće izvođenje metode primarne odložene anastomoze (Bagolan i sar., 2013; Lee i sar., 2014; Zani i sar., 2014; Jönsson i sar., 2015). Nalazi koji se odnose na prisustvo udruženih anomalija (40% u obe grupe pacijenata), bilo multiplih ili vezanih za jedan organski sistem, su bili u skladu sa objavljenim rezultatima (Ishimaru i sar., 1998; Bagolan i sar., 2013; Lee i sar., 2014), mada je njihova učestalost bila značajno manja u poređenju sa 60% pridruženih anomalija prema studiji Maheshwari-ja i saradnika (2013) i 66% pridruženih anomalija (Lee i sar., 2014). Učestalost ventilacijske zavisnosti pacijenata u našoj studiji je bio nešto češći u poređenju sa objavljenim rezultatima. Učestalost ventilacijske zavisnosti (38%) kod operisanih pacijenata je bila veća u poređenju sa učestalošću od 25% (Thambipilli i sar., 2007) i 30% (Lee i sar., 2014).

Boravak na odeljenju intenzivne nege je bio nešto duži u našoj studiji, nego u odnosu na podatke dostupne u literaturi (Thambipilli i sar., 2007; Lee i sar., 2014). Sa druge strane, naši rezultati koji se odnose na značaj indeksa telesne mase (ITM) i potrebu za njegovim određivanjem su u saglasnosti sa podacima iz većine drugih studija (Bagolan i sar., 2004; Thambipilli i sar., 2007; Lee i sar., 2014).

Zastupljenost postoperativnih komplikacija i njihov uticaj na mortalitet u našim grupama pacijenata je u saglasnosti sa objavljenim podacima (Ein i Shandling, 1994; Thambipilli i sar., 2007; Lee i sar., 2014). Sličan stepen saglasnosti se odnosi i na naš nalaz da postoperativne komplikacije značajno utiču na mortalitet obolelih od AJ „long gap“ tipa. Poznato je da je AJ „long gap“ tipa praćena značajno većom učestalošću postoperativnih komplikacija (Koivusalo i sar., 2013; Lee i sar., 2014) ali se njihova učestalost može značajno smanjiti primenom Fokerove tracione operativne metode, sudeći po tvrdnjama pojedinih autora (Nasr i Langer, 2013; van der Zee, Gallo i Tytgat, 2015). Torakoskopsko izvođenje Fokerovog tracionog zahvata značajno skraćuje i vreme boravka pacijenata u bolnici, na svega 14-20 dana (van der Zee, Gallo i Tytgat, 2015), mada ima i suprotnih mišljenja o ovoj operativnoj metodi (Till, Sorge i Eachowiak, 2013). Ono što je posebno zabrinjavajuće, je nalaz da je sepsa u obe grupe naših pacijenata bila daleko češće zastupljena u poređenju sa objavljenim rezultatima (Ein i Shandling, 1994; Lee i sar., 2014) i da ona predstavlja glavni uzročnik mortaliteta u našoj studiji, što je nalaz u suprotnosti sa objavljenim rezultatima (Ein i Shandling, 1994; Thambipilli i sar., 2007).

Respiratorne komplikacije takođe imaju veliki uticaj na postoperativni mortalitet i morbiditet. Nalazi u našoj studiji, vezani za obe grupe pacijenata, su bili u saglasnosti sa podacima iz literature (Lee i sar., 2014). Ohrabrujući nalaz koji proističe iz našeg istraživanja je da hirurške komplikacije nisu uticale na nastanak sepse, što je u skladu sa podacima iz vodećih institucija koje se bave lečenjem AJ (Meyers i sar., 1987; Spitz, Kiely i Pierro, 2004; Thambipilli i sar., 2007).

Stopa mortaliteta kod pacijenata sa AJ „long gap“ je bila 13.5% (srednja vrednost, uvažavajući obe grupe pacijenata). Ova stopa mortaliteta je značajno manja u poređenju sa smrtnošću iz prvog dela studije koja je iznosila 28%. Dvostruko smanjenje stepena mortaliteta je veoma ohrabrujući podatak koji se može objasniti: usavršavanjem na polju operativne tehnike, unapređenjem dijagnostike, preoperativnog i

postoperativnog praćenja, poboljšanjem uslova na odeljenju hirurške intenzivne nege i značajno boljom tehničkom i tehnološkom podrškom na našem institutu, posebno u periodu od 2005. godine. Uprkos evidentnom napretku, ovaj stepen mortaliteta je još uvek visok, u poređenju sa razvijenim centrima koji se bave lečenjem ovog oboljenja u kojima se stopa mortaliteta kod obolelih od AJ „long gap“ tipa kreće do 8% (Spitz, Kiely i Pierro, 2004; Thambipilli i sar., 2007; Bagolan i sar., 2013; Lee i sar., 2014), dok u nekim od ovih centara mortalitet kod obolelih od AJ „long gap“ tipa nije zabeležen (Jönsson i sar., 2015).

7.3. INDIKACIJE NA OSNOVU KOJIH SE ODLUČIVALO O VRSTI OPERATIVNE METODE KOD ATREZIJE JEDNJAKA „LONG GAP“ TIPA

Telesna masa, udružene anomalije, združeni faktori rizika (gestacijska starost, ocena na rođenju, telesna masa, dužina rastojanja između atretričnih delova jednjaka i ventilacijska zavisnost) nisu opredeljivali izbor operativne metode kod AJ „long gap“ tipa.

Jedan od bitnih faktora koji je kontradiktorno uticao na preživljavanje dece sa atrezijom jednjaka, naročito „long gap“ tipa je telesna masa na rođenju. Još su Waterson i saradnici (Dunn, Fonkalsrud i Atkinson, 1999) ispitujući uticaj različitih faktora na preživljavanje, istakli telesnu masu na rođenju kao bitan faktor za prognozu i preživljavanje, pa je kasnije na osnovu toga i formiran Waterson-ov prognostički klasifikacioni sistem. Ovaj nalaz je istican u kasnijim studijama koje su potvrđivale porast mortaliteta, ukoliko je telesna masa na rođenju bila manja (Spitz i sar., 1994; Wang i sar., 2014). Kod pacijentata sa porođajnom telesnom masom od 1500 grama ili manjom ustanovljen je procenat preživljavanja od 66%, dok je ovaj procenat kod dece koja su imala više od 1500 grama bio čak 90%. Ova razlika je bila statistički značajna (Spitz i sar., 1994). Studija objavljena 1999. godine, od strane Aschcrafta i saradnika, navodi stepen preživljavanja od 71% u grupi dece koja su imala manje od 1500 grama, dok je u grupi dece čija je težina bila veća 1500 grama stepen preživljavanja iznosio 84%. Dodatnom analizom je ustanovljeno da ova razlika nije imala obeležje statističke

značajnosti. Studije objavljene tokom poslednje dve decenije ističu da telesna masa nema bitan uticaj na preživljavanje, a samim time nema ni značaj indikacijskog faktora presudnog za izbor operativne metode, posebno kod AJ „long gap“ tipa (Brown, Roddam i Spitz, 1999; Jolley, 2007; Sri Paran i sar., 2007; Hunter i sar., 2009). Ovi nalazi su saglasni sa našim nalazom da telesna masa, kao zasebna indikacija nije opredeljivala izbor operativne tehnike kod dece operisane od AJ „long gap“ tipa.

Više od 50% novorođenčadi sa AJ, sa ili bez komunikacije sa trahejom, ima i druge urođene anomalije, koje se sreću u nešto većem procentu kod AJ „long gap“ tipa (Engum i sar., 1995; Konkin i sar., 2003). Udružene srčane anomalije sa AJ i/ili TEF, čija je incidenca 13-30%, su označene kao nepovoljan prognostički faktor i čest uzrok smrti. Takođe, stepen mortaliteta je veći kod pacijenata sa cijanogenim srčanim manama (Konkin i sar., 2003; Hunter i sar., 2009) i ventrikularnim septalnim defektom (Wang i sar., 2014). Muskuloskeletne anomalije, prisutne u 19% slučajeva, su uglavnom hirurški korigovane, pa njihov uticaj na mortalitet nije značajniji (Konkin i sar., 2003; Sri Paran i sar., 2007). Ostale anomalije su pojedinačno zastupljenje u daleko manjem procentu i nemaju značajnijeg uticaja na stepen preživljavanja. Tretman novorođenčadi sa multiplim anomalijama kao što su VATER, VACTERL, CHARGE bi trebao biti planski u pogledu izbora operativne metode, uz pecizan preoperativni protokol (Bagolan i sar., 2013), individualno prilagođen svakom detetu i sproveden dodatno za svaku anomaliju koja se hirurški može sanirati. Shodno navedenom, može se zaključiti da udružene anomalije, same po sebi, ne mogu biti zasebna indikacija koja operedeljuje izbor operativne metode (Sri Paran i sar., 2007; Hunter i sar., 2009) što potvrđuju i naši rezultati.

Suprotno našim nalazima, ustanovljeno je da su se združeni faktori rizika (gestacijska starost, ocena na rođenju, telesna masa, udružene anomalije, dužina rastojanja između atretičnih delova i ventilacijska zavisnost) pokazali kao značajan faktor u izboru operativne metode kod AJ „long gap“ tipa (Till i sar., 2008; Holland i sar., 2009). Grupa indijskih autora jasno ističe da gestacijska starost i ocena na rođenju imaju visoko značajnu ulogu u prognozi i preoperativnoj proceni novorođenčadi sa AJ „long gap“ tipa (Choudhry i sar., 1999). Nasuprot ovim nalazima, novija studija japanskih autora navodi manji značaj gestacijske starosti i ocene na rođenju na preživljavanje novorođenčadi sa AJ (Okomoto i sar., 2009). Umesto ova dva

prognostička faktora, sve se više potencira značaj udruženih anomalija, respiratornog statusa novorođenčadi, preoperativnih i postoperativnih komplikacija (Sri Paran i sar., 2007; Hunter i sar., 2009). Ovaj naučni trend se može objasniti sve većim napretkom načina sprovođenja intenzivne nege, parenteralne ishrane i napretkom na polju primenjive medicinske tehnologije.

7.4. PROCENA USPEHA LEČENJA ATREZIJE JEDNJAKA „LONG GAP“ TIPA METODOM PRIMARNE ODLOŽENE ANASTOMOZE

I

7.5. PROCENA USPEHA LEČENJA ATREZIJE JEDNJAKA „LONG GAP“ TIPA METODOM ZAMENE JEDNJAKA GASTRIČNIM TUBUSOM

Ova dva cilja našeg istraživanja se vezuju za istu specifičnu hipotezu. Uz navedeno, pri istraživanju smo koristili iste varijable i skale kako bi smo analizirali uspešnost lečenja AJ „long gap“ tipa operativnim metodama primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom.

Izbor operativne metode nije uticao na učestalost komplikacija, dužinu boravka u jedinici intenzivne nege, pojavu sepse i respiratornih komplikacija.

Do rezultata gotovo identičnih našim došla je i grupa australijskih autora (Lee i sar., 2014). Na osnovu njihovih istraživanja proističe da ne postoji razlika u uspešnosti između metoda primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom u lečenju AJ „long gap“ tipa, mada ovi autori preporučuju izvođenje primarne odložene anastomoze zbog manje učestalosti postoperativnih komplikacija. Naime, u grupi pacijenata operisanih metodom zamene jednjaka gastričnim tubusom učestalost komplikacija je bila statistički značajno veća (87%) u poređenju sa grupom pacijenata operisanih metodom primarne odložene anastomoze (27%). Među ovim komplikacijama posebno se isticala stenoza jednjaka koja se tretirala višestruko ponavljanim dilatacijama. Broj ovih dilatacija je prosečno iznosio 14 u slučaju zamene jednjaka gastričnim tubusom dok je nakon izvođenja metode primarne odložene

anastomoze iznosio dvostruko manje, svega 7 (srednja vrednost). Ovo se delimično može objasniti činjenicom da je gastrični tubus sekretorno aktivan zbog prirode svoje sluzokože koja stvara želudačnu kiselinu. (Salo i sar., 1995).

Hirurško lečenje pacijenata sa AJ „long gap“ tipa je i dalje predmet kontroverzi. Opšte prihvaćeno pravilo pri lečenju ove vrste urođene anomalije je da dečiji jednjak treba sačuvati, kad god je to moguće. Pojedini hirurzi preporučuju inicijalnu elongaciju jednjaka trakcionim šavovima (Fokerova metoda) pri čemu se postiže trakcija jednjaka od 2-5 mm dnevno (Paya i Schlaff, 2007; Hadidi, Hosie i Waag, 2007), da bi se potom izvela primarna odložena anastomoza (Paya i Schlaff, 2007; Hadidi, Hosie i Waag, 2007; Bagolan i sar., 2013). Nasuprot Foker-ovoj metodi, zagovornici primarne odložene anastomoze bez upotrebe trakcije ističu da inicijalna primena Foker-ove metode dovodi do povećanja procenta postoperativnih komplikacija (Till i sar., 2008; Thambipilli i sar., 2007) što je u potpunosti opovrgnuto u nedavno objavljenoj studiji (van der Zee, Gallo i Tytgat, 2015).

U slučaju da je nemoguće sačuvati jednjak pacijenta, neophodna je njegova zamena kolonom, tankim crevom, gastričnim tubusom ili gastričnom transpozicijom, pri čemu se iscrpno navode prednosti i nedostaci, u zavisnosti od ličnih iskustava (Stone, 1986; Spitz i Keily, 1987; Sri Paran i sar., 2007; Thambipilli i sar., 2007; Hunter i sar., 2009; Bax, 2009). Svaka od ovih metoda zamene atretičnog jednjaka ima svoja ograničenja i potencijalne komplikacije (Boyle, Irwin i Foker, 1994) tako da je veoma teško ustanoviti standardnu hiruršku proceduru ili protokol koji može pomoći hirurgu prilikom izbora hirurške metode za lečenje AJ „long gap“ tipa (Ron, De Coppi i Pierro, 2009). Jedan od predloženih protokola za lečenje AJ „long gap“ tipa (Bagolan i sar., 2013) obuhvata sledeće faze: 1. Standardizovano preoperativno merenje rastojanja („gap“) između atretičnih segmenata jednjaka, bez obzira na tip AJ; 2. Preoperativni izbor tehnike i primenu dostignuća koja vode njenom unapređenju i 3. Očuvanje jednjaka pacijenta kad god je to moguće.

Komplikacije kod dece operisane od AJ „long gap“ tipa mogu nastati nezavisno od patoanatomskog supstrata i uprkos odličnoj hirurškoj tehnici praćenoj pažljivim postoperativnim tretmanom. Komplikacije mogu da nastanu u ranom postoperativnom periodu ili značajno kasnije (Meyers i sar., 1987; Lhindal i Rintala, 1995), i po pravilu su češće kod ovog tipa AJ u odnosu na sve ostale (Chittmitrapap i sar., 1990; Koivusalo,

Pakarinen i Rintala, 2013). U rane komplikacije spadaju: popuštanje na mestu uspostavljene anastomoze, stenoza na mestu anastomoze i rekurentna TEF. Na osnovu naših rezultata proističe da je učestalost komplikacija ređa nakon primene metode primarne odložene anastomoze (55%) u poređenju sa metodom zamene jednjaka gastričnim tubusom (67%). Takođe, primarna odložena anastomoza je sigurnija metoda jer ređe dovodi do potrebe za ponovljenim hirurškim intervencijama. Naime, nakon operacije metodom primarne odložene anastomoze, dodatni hirurški tretman je bio neophodan kod 45% pacijenata, što je bilo značajno manje u poređenju sa metodom zamene jednjaka gastričnim tubusom nakon koje je dodatni hirurški tretman bio izvođen kod 72% pacijenata.

Popuštanje na mestu anastomoze postoji kod manjeg broja pacijenata (6-23%) i u najvećem broju slučajeva sledi spontana sanacija, te dodatna hirurška intervencija nije potrebna (Spitz i Keily, 1987; Bagolan i sar., 2013). Ono što doprinosi nastanku ove komplikacije je loša hirurška tehnika sa premalo ili previše šavova, prejako stegnuti čvorovi na šavnoj liniji, ili šavovi sa zahvaćenom sluznicom koja nije deo šavne linije (Rintala, Sistonen i Pakarinen, 2009). Zategnutost šavova svakako doprinosi popuštanju anastomoze, što nam je bilo poznato pa smo nastojali da izbegavamo ove propuste. Izuzetno retko, može doći do pucanja šavova neposredno nakon operativnog zahvata što može dovesti do razvoja medijastinitisa i sepse (Bagolan i sar., 2013).

Učestalost stenozе jednjaka na mestu anastomoze iznosi 21-53% (Spitz i Keily, 1987). Ovako veliki raspon vezan za učestalost ove postoperativne komplikacije se može objasniti činjenicom da ne postoji jasna definicija stenozе jednjaka. Pojedini autori navode da stenoza jednjaka na mestu anastomoze postoji ako postoje i funkcionalne smetnje kao što su disfagija, regurgitacija tvrde hrane (Spitz i Keily, 1987; Meyers i sar., 1987; Lindhal i Rintala, 1995; Hunter i sar., 2009) i gastroezofagealni refluks (Chittmitrapap i sar., 1990). Izbor šavnog materijala pri formiranju anastomoze se navodi kao jedan od bitnih faktora u nastanku ove komplikacije (Meyers i sar., 1987).

Rekurentna traheozofagealna fistula (RTEF) se javlja kao komplikacija u 3-15% slučajeva (Meyers i sar., 1987; Rintala, Sistonen i Pakarinen, 2009), najčešće na provobitnom mestu na kojem je postojala i pre hirurške korekcije. Javlja se u prvih nekoliko nedelja, mada je njena pojava moguća i u periodu od 2. do 18. meseca nakon izvedene hirurške intervencije (Koivusalo i sar., 2013). Tipični simptomi koji nastaju

usled kasno ispoljane RTEF su simptomi rekurentnih pneumonija. Dijagnoza se postavlja kontrastnom radiografijom jednjaka kojom se prikazuje prelivanje kontrasta iz jednjaka u traheju. Potpunija dijagnostika je moguća bronhoskopijom ili kombinacijom oba nevedene metode. Spontana sanacija RTEF se ne očekuje, pa je preporuka da se izvede hirurško lečenje kojim se pristupa nakon stabilizacije opšteg stanja deteta kada se ponovno razdvajaju i rekonstruišu respiratorni i digestivni putevi. U slučaju potrebe za hirurškim saniranjem ove komplikacije preporučuje se endoskopska intervencija (Rintala, Sistonen i Pakarinen, 2009).

U kasne komplikacije AJ ubrajaju se gastroezofagealni refluks i traheomalacija (Meyers i sar., 1987). Učestalost gastroezofagealnog refluksa (GER) se različito ispoljava pri čemu se navodi učestalost od 27 do 95% (Deurloo i sar., 2003; Taylor i sar., 2007; Ron, De Coppi i Pierro, 2009; Lee i sar., 2014). Pojedini autori ističu nalaz da ova komplikacija postoji kod svih operisanih pacijenata (Jönsson i sar., 2015). Ovako velika učestalost GER se može protumačiti poremećajem u inervaciji i motilitetu jednjaka i promenom patoanatomskih odnosa u postoperativnom periodu. Tipični simptomi koji se vezuju za GER su osećaji žarenja, paljenja ili bola lociranog retrosternalno i pojava regurgitacije. Dijagnoza se potvrđuje kontrastnim snimanjem jednjaka i želudca, ezofagoskopijom uz biopsiju ili dvadesetčetvoročasovnom PH-mertijom. U najvećem broju slučajeva preporučuje se konzervativno lečenje primenom H2 blokatora. Hirurško lečenje GER-a, je moguće i ono se izvodi kod 28% lečenih pacijenata (Meyers i sar., 1987; Ron, De Coppi i Pierro, 2009).

Traheomalacija je prisutna u 10-20% slučajeva i retko zahteva hirurški pristup (Meyers i sar., 1987). Lakše oblike traheomalacije prate učestale pneumonije kojima prethode napadi kašalja nalik lavežu psa ili napadi astme. U najvećem broju slučajeva sledi spontana sanacija traheomalacije. U našoj studiji izbor operativne tehnike nije značajno uticao na procenat komplikacija, što je u skladu sa navedenom literaturom (Lindahl i Rintala, 1995; Meyers i sar., 1987; Ron, De Coppi i Pierro, 2009; Lee i sar., 2014).

Produžen boravak u intenzivnoj nezi kod obolelih od AJ „long gap“ tipa je blisko povezan sa pojavom sepse i respiratornih komplikacija (Lindahl i Rintala, 1995; Holland i sar., 2009; Maheshwari i sar., 2013). Prolongiranje boravka u jedinici intenzivne nege može biti uzrokovano i pre pristupanja operativnom zahvatu, što je

uslovljeno malom telesnom težinom, udruženim anomalijama i združenim faktorima rizika (gestacijska starost, ocena na rođenju, telesna masa, dužina rastojanja između atreličnih delova i ventilcijska zavisnost) (Till i sar., 2008; Hunter i sar., 2009;).

Produženi boravak u intenzivnoj nezi može se desiti i postoperativno, što je pre svega uzrokovano hirurškim komplikacijama (Lindahl i Rintala, 1995; Bagolan i sar., 2004). Hirurške komplikacije mogu dovesti do pojave sepse i respiratornih komplikacija koje utiču na povećanu stopu mortaliteta (Meyers i sar., 1987; Bagolan i sar., 2004; Ron, De Coppi i Pierro, 2009;). Naša studija pokazuje da izbor operativne metode ne utiče bitno na dužinu boravka u intenzivnoj nezi, pojavu sepse i respiratornih komplikacija, što je u delimičnoj saglasnosti sa rezultatima nedavno objavljene studije australijskih autora (Lee i sar., 2014), ali ne odgovara rezultatima objavljenim u drugim studijama (Lindahl i Rintala, 1995; Spitz, Kiely i Pierro, 2004).

7.6. UPOREĐIVANJE USPEŠNOSTI PRIMENJENIH OPERATIVNIH METODA

Izbor operativne metode (primarna odložena anastomoza ili zamena jednjaka gastričnim tubusom) nije uticao na uspešnost ishoda lečenja kod obolelih od AJ "long gap" tipa. Obe operativne metode primenjivane u lečenju dece obolele od AJ tipa "long gap" su podjednako sigurne.

U preoperativnom periodu analizirali smo indikacije na osnovu kojih se pristupalo izboru operativnog zahvata (telesna masa, udružene anomalije i združeni faktori rizika) i utvrdili da nijedna od njih nije značajno uticala na favorizovanje izbora operativnih metoda. U postoperativnom periodu analizirali smo uspešnost lečenja primenom obe operativne metode procenjujući učestalost i težinu postoperativnih komplikacija, dužinu boravka u intenzivnoj nezi, pojavu sepse i respiratornih komplikacija i ustanovili da izbor operativne metode nije značajno uticao na učestalost postoperativnih komplikacija, dužinu boravka u intenzivnoj nezi i pojavu sepse i respiratornih komplikacija.

Iako nije ustanovljena statistički značajna razlika vezana za uspešnost primenjenih operativnih metoda, uočili smo izvesne razlike između njih. Kod pacijenata operisanih metodom primarne odložene anastomoze, postoperativne komplikacije su bile ređe za 12%. Iako su pacijenti operisani metodom primarne odložene anastomoze boravili duže u jedinici intenzivne nege, potreba za dodatnim hirurškim intervencijama kod njih je bila daleko ređa (45% pacijenata) u poređenju sa pacijentima operisanim metodom zamene jednjaka gastričnim tubusom koji su daleko češće bili izlagani dodatnim hirurškim intervencijama (72% pacijenata) i novim hospitalizacijama. Uvažavajući ovu razliku, uočili smo da su pacijenti operisani metodom zamene jednjaka gastričnim tubusom bili duže hospitalizovani, bez obzira na kraći period koji su provodili u jedinici intenzivne nege. Ovi podaci moraju biti razmatrani pri odlučivanju o operativnom metodu koji bi se primenio kod obolelih od AJ "long gap" tipa. Do gotovo identičnih rezultata došli su i Lee i saradnici (2014) koji su takođe poredili uspešnost ove dve operativne metode. Na osnovu njihovih rezultata proističe da je učestalost komplikacija kod pacijenata operisanih metodom zamene jednjaka gastričnim tubusom bila značajno veća (87%) u poređenju sa pacijentima koji su operisani metodom primarne odložene anastomoze (27%).

Pored ove, uočili smo još jednu važnu razliku koja može dodatno doprineti favorizovanju jedne od dve primenjivane operativne metode. Naime, stopa mortaliteta u grupi pacijenata lečenih metodom primarne odložene anastomoze je bila manja za 7% u odnosu na grupu pacijenata lečenih metodom zamene jednjaka gastričnim tubusom. Iako ova razlika u stepenu mortaliteta (10%/17%) nije bila statistički značajna, smatramo da ovaj nalaz ide u prilog opredeljivanju za primenu metode primarne odložene anastomoze u lečenju AJ "long gap" tipa.

Navedene razlike između dve operativne metode potvrđuju prethodno istaknut i opšte prihvaćen stav o neophodnosti očuvanja jednjaka pacijenta kad god je to moguće (Bagolan i sar., 2004; Foker i sar., 2009; Friedmacher i Puri, 2012; Lee i sar., 2014). Ove razlike između operativnih metoda treba kombinovati sa našim nalazom da je ishod lečenja AJ „long gap“ tipa bolji ukoliko je manje faktora rizika prisutno preoperativno.

MOGUĆI NAUČNI DOPRINOS

Na osnovu naših istraživanja proističe da su obe operativne metode primanjivane u lečenju dece obolele od AJ "long gap" tipa (primarna odložena anastomoza ili zamena jednjaka gastričnim tubusom) podjednako sigurne. Pri opredeljivanju za operativnu metodu lečenja AJ "long gap" tipa preporučujemo izvođenje primarne odložene anastomoze zato što se primenom ove tehnike smanjuje učestalost postoperativnih komplikacija i skraćuje ukupno vreme hospitalizacije pacijenta. Ovi nalazi se mogu primeniti u cilju poboljšanja kvaliteta života ove teško obolele dece i članova njihove porodice, ali mogu doprineti i značajnom smanjivanju troškova lečenja i nege. Naši rezultati ukazuju i da se stopa mortaliteta kod dece obolele od AJ "long gap" tipa može smanjiti za 7% izvođenjem metode primarne odložene anastomoze, ukoliko je to moguće. Niske stope mortaliteta ukazuju na visok stepen razvijenosti zdravstvene službe i vrhunsku stručnost lekara što su vrednosti kojima treba težiti.

Takođe, naša studija ukazuje da su procenjeni faktori rizika kod obolelih od AJ „long gap“ tipa nepouzdana parametri pri izboru jedne od dve operativne metode u lečenju ove urođene anomalije. Razmatrani faktori rizika su bili: telesna masa, udružene anomalije, gestacijska starost, ocena na rođenju, telesna masa na rođenju, dužina rastojanja između atreličnih delova jednjaka i ventilacijska zvisnost.

8. ZAKLJUČCI

1. **Stopa preživljavanja pacijenata obolelih od atrezije jednjaka** zavisi od telesne mase na rođenju, ocene na rođenju („Apgar score“) i gestacijske starosti pacijenta. Pored navedenog, na morbiditet i mortalitet pacijenata obolelih od ove urođene anomalije bitno utiču i starost na prijemu, vreme pristupanja operativnom zahvatu i udružene anomalije.
2. **Patoanatomski tip atrezije jednjaka** ne utiče značajno na ishod lečenja operisanih pacijenata.
3. **Stopa mortaliteta kod pacijenata lečenih od atrezije jednjaka** je 28% što se smatra visokom stopom mortaliteta.
4. **Na stopu mortaliteta kod pacijenata obolelih od atrezije jednjaka** presudno utiču sepsa i postoperativne komplikacije.
5. **Izbor operativne metode u lečenju atrezije jednjaka „long gap“ tipa** ne zavisi od procenjenih faktora rizika: telesne mase, udruženih anomalija, gestacijske starosti, ocene na rođenju, telesne mase na rođenju, dužine rastojanja između atreličnih segmenata jednjaka i ventilacijske zvisnosti.
6. **Izbor operativne metode** (primarne odložene anastomoze ili zamene jednjaka gastričnim tubusom) **ne utiče na uspešnost ishoda lečenja kod obolelih od atrezije jednjaka „long gap“ tipa**. Operativne metode koje se koriste u lečenju dece obolele od AJ „long gap“ tipa su podjednako sigurne.
7. **Operativna metoda izbora u lečenju AJ tipa „long gap“ je metoda primarne odložene anastomoze** jer se njenom primenom smanjuje učestalost postoperativnih komplikacija i skraćuje ukupno vreme hospitalizacije pacijenta.
8. **Stopa mortaliteta kod pacijenata lečenih od atrezije jednjaka „long gap“ tipa** je 13.5%, posmatrano u obe grupe pacijenata. Ova stopa je za 7% manja u grupi pacijenata lečenih metodom primarne odložene anastomoze što dodatno ukazuje da se ova operativna metoda može smatrati metodom izbora u lečenju AJ „long gap“ tipa.

9. **Stopa mortaliteta kod pacijenata lečenih od atrezije jednjaka „long gap“ tipa je manja za 14.5% u odnosu na stopu mortaliteta kod pacijenata lečenih od atrezije jednjaka, nezavisno od tipa atrezije.** Značajno smanjenje stepena mortaliteta je posledica usavršavanja operativne tehnike, unapređenja dijagnostike, preoperativnog i postoperativnog praćenja, poboljšanja uslova u jedinici hirurške intenzivne nege, bolje tehničke opremljenosti i tehnološke podrške na našem Institutu.
10. **Potrebno je formirati nacionalni centralni registar pacijenata obolelih od urođenih anomalija** kojem bi se prijavljivali i svi pacijenti oboleli od atrezije jednjaka radi potpunije evidencije i praćenja ove urođene anomalije. Formiranje ovog registra bi omogućilo razmenu i obradu podataka što bi na duže staze doprinelo uspešnijem lečenju obolelih od atrezije jednjaka.

9. LITERATURA

1. Al-Shanafey S, Harvey J. Long gap esophageal atresia: an Australian experience. *J Pediatr Surg* 2008; 43:597-601.
2. Atzori P, Iacobelli BD, Bottero S, Spiridakis J, Laviani R, Trucchi A i sar. Preoperative tracheobronchoscopy in newborns with esophageal atresia: does it matter? *Journal of Pediatric Surgery* 2006; 41:1054-1057.
3. Bagolan P, Iacobelli BD, De Angelis P, di Abriola GF, Laviani R, Trucchi A i sar. Long gap esophageal atresia and esophageal replacement: moving toward a separation? *J Pediatr Surg* 2004; 39:1084-90.
4. Bagolan P, Valfre L, Morini F, Conforti A. Long-gap esophageal atresia: traction-growth and anastomosis– before and beyond. *Diseases of the Esophagus* 2013; 26:372-379.
5. Bax KM. Jejunum for bridging long-gap esophageal atresia. *Semin Pediatr Surg* 2009; 18:34-39.
6. Bianca S, Ettore G. Isolated esophageal atresia and perinatal risk factors. *Diseases of Esophagus* 2003; 16:39-40.
7. Bolken M, Demirbilek S, Kirimiloglu H, Kanmaz T, Yucesan S, Celbis O i sar. Reduced neuronal innervation in the distal end of the proximal esophageal atretic segment in cases of esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula. *World J Surg* 2007; 31:1512-1517
8. Boyle EM, Irwin ED, Foker JE. Primary repair of ultra-long-gap esophageal atresia: Results without a lengthening procedure. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:576–579.
9. Brown AK, Roddam AW, Spitz L. Oesophageal atresia, related malformations, and medical problems: a family study. *Am J Med Genet* 1999; 85:31-37.
10. Chetcuti P, Phelan PD, Greenwood R. Lung function abnormalities in repaired oesophageal atresia and tracheo-esophageal fistula. *Thorax* 1992; 47:1030-1034
11. Choudhury SR, Ashcraft KW, Sharp RJ, Murphy JP, Snyder CL, Sigalet DL. Survival of patients with esophageal atresia: influence of birth weight, cardiac anomaly, and late respiratory complications. *J Pediatr Surg* 1999; 34:70-73.

12. Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. Anastomotic stricture following repair of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1990; 25:508-511.
13. Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methamizole Embryopathy: Delineation of the Phenotype. *American Journal of Medical Genetics* 1999; 83:43-46.
14. David TJ, O'Callaghan S. An epidemiological study of esophageal atresia. *Brit J prev soc Med* 1974; 28:172-176.
15. Depaepe A, Dolk H, Lechat MF. The epidemiology of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia in Europe. *Archives of Disease in Childhood* 1993; 68:743-748.
16. de Jong EM, Felix JF, Durloo JA, van Dooren MF, Aronson DC, Torfs CP i sar. Non-VACTERL-type anomalies are frequent in patients with esophageal aAtresia/tracheo- esophageal fistula and full of partial VACTERL association. *Birth Defects Research (Part A)* 2008; 82:92-97.
17. Deurloo JA, Ekkelkapm S, Hartman EE, Sprangers MA, Aronson DC. Quality of life in adult survivors of correction of esophageal atresia. *Arch Surg* 2005; 140:976-980.
18. Deurloo JA, Ekkelkamp S, Bartelsman JF, ten Kate FJW, Schoorl M, Heij HA i sar. Gastroesophageal reflux. Prevalence in adults older than 28 years after correction of esophageal atresia. *Ann Surg* 2003; 238:686-689.
19. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M i sar. Adverse effects of penatal methamizole exposure. *Teratology* 2001; 64:262-266.
20. Dunn JC, Fonkalsrud EW, Atkinson JB. Simplifying the Waterston's stratification of infants with tracheoesophageal fistula. *Am Surg* 1999; 65:908-910.
21. Ein SH, Shandling B. Pure esophageal atresia: a 50-year review. *J Pediatr Surg* 1994; 29:1208-1211.
22. Engum SA, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer 3rd LRT. Analysis of morbidity and mortality in 227 cases of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula over two decades. *Arch Surg* 1995; 130:502-508.

23. Esquibies A, Zambrano E, Ziai J, Kesebir D, Touloukain R, Egan M i sar. Pulmonary squamous cell carcinoma associated with repaired congenital tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Pediatr Pulmol* 2010; 45:202-204.
24. Felix JF, Tibboel D, de Klein A. Chromosomal anomalies in the aetiology of esophageal atresia and tracheo-esophagealo fistula. *European Journal of Medical Genetics* 2007; 50:163-175.
25. Felix JF. Genetics and developmental biology of oesophageal atresia and tracheo-esophageal fistula: lessons from mice relevant for pediatric surgeons. *Pediatr Surg Int* 2004; 20:731-736.
26. Foulds N, Walpole I, Elmsile F, Mansour S. Carbamazole embryopathy: An emerging phenotype. *American Journal of Medical Genetics* 2005; 132A:130-135.
27. Foker JE, Kendal Korsch TC, Catton K, Munro F, Khan K. Long- gap esophageal atresia treated by growth induction: The biological potential and early follow-up results. *Seminars In Pediatric Surgery* 2009; 18:23-29.
28. Foker P, Kendall TC, Catton K, Khan KM. A flexinile approach to achieve a true primary repair for all infants with esophageal atresia. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14:8-15.
29. Foker JE, Linden BC, Boyle Em Jr, Marquardt C. Development of a true primary repair for the full spectrum of esophageal atresia. *Ann Surg* 1997; 226:533-543.
30. Forrester MB, Merz RD. Epidemiology of esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula in Hawaii, 1986- 2000. *Public Health* 2005; 119:483-488.
31. Friedmacher F, Puri P. Delayed primary anastomosis for menagement of long-gap esophageal atresia: a meta-analysis of complications and long-term outcome. *Pediatr Surg Int* 2012; 28:899-906.
32. Goyal A, Jones MO, Couriel JM, Losty PD. Oesophageal atresia and tracheo-esophageal fistula. *Arch Dis Child* 2005; F381-384.
33. Hadidi AT, Hosie S, Waag KL, Long gap esophageal atresia: lenghtening technique and primary anastomosis. *J Pediatr Surg* 2007; 42:1659-1662.

34. Harris J Källén B, Robert E. Descriptive epidemiology of alimentary tract atresia. *Teratology* 1995; 52:15-29.
35. Hirschl RB, Yardeni D, Oldham K, Sherman N, Siplovich L, Gross E. i sar. Gastric transposition for esophageal replacement in children: Experience With 41 Consecutive Cases With Special Emphasis on Esophageal Atresia. *Ann Surg* 2002; 236:531-541.
36. Houben CH, Curry JI. Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula. *Prenat Diagn* 2008; 28:667-675.
37. Holcomb GW 3d, Rothenberg SS, Bax KM, Martinez-Ferro M, Albanese CT, Ostile DJ i sar. Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: A multi-institutional analysis. *Ann Surg* 2005; 242:422-428.
38. Holschneider P, Dubbers M, Engelskirchen R, Trompelt J, Holschnider AM. Result of the operative treatment of gastroesophageal rReflux in childhood with particular focus on patients with esophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17:163-175.
39. Holland AJA, Ron O, Pierro A, Drake D, Curry JI, Kiely EM i sar. Surgical outcomes of esophageal atresia without fistula for 24 years at a single institution. *J Pediatr Surg* 2009; 44:1928–32.
40. Hunter C, Petrosyan M, ConnellyM, et al. Repair of long-gap esophageal atresia: gastric conduitsmay improve outcome, a 20-year single center experience. *Pediatr Surg Int* 2009; 25:1087–1091.
41. Ioannides A, Copp A. Embriology of oesophageal atresia. *Seminars in Pediatric Surgery* 2009; 18:2-11.
42. Ishimaru E, Kubita A, Yonekura T, Sakakura S, Noguchi J, Ueda S i sar. Congenital esophageal atresia with tracheoesophageal fistula occuriing in both members of dizygotic twins. *Pediatr Surg Int* 1998; 13:88-90.
43. Jolley SG. A longitudinal study of children treated with the most common form of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2007; 42:1632-1633.

44. Jönsson L, Friberg LG, Gatzinsky V, Kötz K, Sillen U, Abrahamsson K. Treatment and follow-up of patients with long-gap esophageal atresia: 15 years' of experience from the Western Region of Sweden. *Eur J Pediatr Surg* 2015; doi:1055/s-0034-1396415.
45. Kamangar F, Chow WH, Abnet CC, Dawsey SM. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38:27-57.
46. Kawahara H, Kubota A, Hasegawa T, Okuyama H, Ueno T, Watanabe i sar. Lack of distal esophageal contractions is a key determinant of gastroesophageal reflux disease after repair of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2007; 42:2017-2021.
47. Koivusalo A, Pakarinen M, Turunen P, Saarikoski H, Lindahl H, Rintala R. Health-related quality of life in adult patients with esophageal atresia- a questionnaire study. *Journal of Pediatric Surgery* 2005; 40:307-312.
48. Koivusalo A, Pakarinen M, Rintala R. The cumulative incidence of significant gastroesophageal reflux in patients with esophageal atresia with a distal fistula-a systematic clinical, pH-metric, and endoscopic follow up study. *Journal of Pediatric Surgery* 2007; 42:370-374.
49. Koivusalo AI, Pakarinen MP, Rintala RJ. Modern outcomes of esophageal atresia: Single centre experience over last twenty years. *J Pediatr Surg* 2013; 48:297-303.
50. Konkin D, O'Hali W, Webber E, Blair G. Outcomes in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Journal of Pediatric Surgery* 2003; 12:1726-1729.
51. Kovesi T, Rubin S. Long-term Complications of Congenital Esophageal Atresia and/ or Tracheoesophageal Fistula. *Chest* 2004; 126:915-925.
52. Lammer E, Cordero JF. Exogeneous sex hormone exposure and the risk for major malformations. *JAMA* 1986; 22:128-132.
53. Lee HQ, Hawley A, Doak J, Nightingale MG, Huston JM. Long-gap oesophageal atresia: comparison of delayed primary anastomosis and oesophageal replacement with gastric tube. *J Pediatr Surg* 2014; 49:762-1766.
54. Li K, Zheng S, Xiao X, Wang Q, Zhou Y, Chen L. The structural characteristics and expression of neuropeptides in the esophagus of patients with congenital

- esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2007; 42:1433-1438.
55. Lopez PJ, Keys C, Pierro A, Drake DP, Kiely EW, Curry JJ i sar. Oesophageal atresia: improved outcome in high-risk groups? *Journal of Pediatric Surgery* 2006; 41:331-334.
 56. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, Botting B, Cocchi G, Goujard G i sar. Congenital malformations in twins: An international study. *American Journal of Medical Genetics* 1999; 83:117-124.
 57. Mackinlay GA. Esophageal atresia surgery in 21st century. *Seminars in Pediatric Surgery* 2009; 18:20-22.
 58. Maheshwari R, Trivedi A, Walker K, Holland AJA. Retrospective cohort study of long-gap esophageal atresia. *J Pediatr Child Health* 2013; 49:845-849.
 59. McDuffie LA, Wakeman D, Warner BW. Diagnosis of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: Is there a need for gastrointestinal contrast? *Journal of Pediatrics* 2010; 156:852.
 60. Mortell AE, Azizkhan RG. Esophageal atresia repair with thoracotomy: the Cincinnati contemporary experience. *Seminars in Pediatric Surgery* 2009; 18:12-19.
 61. Myers NA, Beasley SW, Auldish AW. Secondary esophageal surgery following repair of esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1990; 25:773-777.
 62. Nasr A, Langer JC. Mechanical traction techniques for long-gap esophageal atresia: a critical appraisal. *Eur J Pediatr Surg* 2013; 23:191-197.
 63. Okamoto T, Takamizawa S, Arai H, Bioth Y, Nakao M, Yokoi A i sar. Esophageal atresia: Prognostic classification revisited. *Surgery* 2009; 145:275-681.
 64. Parikh DH, Crabbe DCG, Auldish AW, Rothenberg SS, editors. *Pediatric Thoracic Surgery*, Springer-Verlag, London, 1-614; 2009.
 65. Paya K, Schlaff N. Isolated ultra-long gap esophageal atresia: successful use of Foker technique. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17:278-281.

66. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child* 2012; 97:227-232.
67. Peetshold MG, Heij HA, Deurloo JA, Gemke RJJ. Health-related quality of life and its determinants in children and adolescents with esophageal atresia. *Acta Paediatrica* 2009; 99:411-417.
68. Puri P, Khurana S. Delayed primary anastomosis following spontaneous growth of esophageal segments in esophageal atresia. *Semin Pediatr Surg* 1998; 7:126-129.
69. Puri P, Höllwarth M. *Pediatric Surgery: Diagnosis and Management*. Springer, Berlin-Heidelberg, 1-1022; 2009.
70. Ramirez A, Espinosa de los Monteros A, Parra A, de Leon B. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in two Infants born to hyperthyroid Woman Receiving Methamizole (Tapayol) During Pregnancy. *American Journal of Medical Genetics* 1992; 44:200-202.
71. Riely M, Halliday J. Birth defects in Victoria 2005, 2006. Victorian Data Collection Unit. Victorian Government Department of Human Services, 2008.
72. Rintala RJ, Sistonen S, Pakarinen MP. Outcome of esophageal atresia beyond childhood. *Seminars in Pediatric Surgery* 2009; 18:50-56.
73. Ron O, De Coppi P, Pierro A. The surgical approach to esophageal atresia repair and management of long-gap atresia, results of a survey. *Seminars in Pediatric Surgery* 2009; 18:44-49.
74. Robert E, Mutchinik O, Mastroiacovo P, Knudsen LE, Kjersti Deltveit A, Castilla EE i sar. An international collaborative study of the epidemiology of esophageal atresia or stenosis. *Reproductive toxicology* 1993; 7:405-421
75. Romeo G, Zuccarello B, Proietto F, Romeo C. Disorders of the esophageal motor activity in atresia of the esophagus. *J Pediatr Surg* 1987; 22:120-124.
76. Rothenburg SS. Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in neonates, first decade's experience. *Diseases of the Esophagus* 2013; 26:359-364.
77. Sandegard E. The treatment of esophageal atresia. *Arch Dis Child* 1957; 32:475-479.

78. Salomon LJ, Sonigao P, Ou P, Ville Y, Brunelle F. Real-time fetal magnetic resonance imaging for the dynamic visualisation of the pouch in esophageal atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:471-474.
79. Schneider A, Blanc S, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Auber F, Breton A i sar. Results from the French National Esophageal Atresia register: one-year outcome. *Orphanet J Rare Disease* 2014; 9:206.
80. Sfeir R, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Auber F, Gelas T, Michaud L i sar. Esophageal atresia: Data from a national cohort. *J Pediatr Surg* 2013; 48:1664-1669.
81. Shono T, Suita S, Arima T, Handa N, Ishii K, Hirose R i sar. Motility function of the esophagus before primary anastomosis in esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1993; 28:673-676.
82. Salo JA, Heikkila L, Nemlander A, Lindahl H, Louhimo I, Mattila S. Barrett's oesophagus and perforation of gastric tube ulceration into the pericardium: a late complication after reconstruction of oesophageal atresia. *Ann Chir Gynaecol* 1995; 84:92-94.
83. Seoud M, Nasser A, Usta I, Mansour M, Salti I, Younes K. Gastrointestinal malformations in two infants born to women with hyperthyroidism untreated in the first trimester. *American Journal of Perinatology* 2003; 20:59-62.
84. Spitz L. Esophageal atresia; Lessons I have learned in a 40-years experience. *Journal of Pediatric Surgery* 2006; 41:1635-1640.
85. Sri Paran T, Decaluwe D, Corbally M, Puri P. Long-term results of delayed primary anastomosis for pure oesophageal atresia: A 27-year follow up. *Pediatr Surg Int* 2007; 23:647-651.
86. Taylor AC, Breen KJ, Auld A, Catto-Smith A, Clarnette T, Cramer J i sar. Gastroesophageal reflux and related pathology in adults who were born with esophageal atresia: A long-term follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 5:702-706.
87. Tofts CP, Curry C, Bateson TF. Population-Based Study of Tracheoesophageal Fistula and Esophageal Atresia. *Teratology* 1995; 52:220-232.

88. Tovar J, Luis A, Encinas J, Burgis L, Pederiva F, Martiney L i sar. Pediatric surgeons and gastroesophageal reflux. *Journal of Pediatric Surgery* 2007; 42:277-283.
89. Tovar JA, Diez Pardo JA, Murcia J, Prieto G, Molina M, Polanco I. Ambulatory 24-hour manometric and pH metric evidence of permanent impairment of clearance capacity in patients with esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1224-1231.
90. Till H, Muensterer OJ, Rolle U, Foker J. Staged esophageal lengthening with internal and subsequent external traction sutures leads to primary repair of an ultralong gap esophageal atresia with upper pouch tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2008; 43:e33-35.
91. Till H, Sorge I, Eachowiak R. Oesophageal elongation with traction sutures (FOKER procedure) in a newborn baby with long-gap oesophageal atresia (LGEA): Maybe too early, maybe too dangerous? *African J Pediatr Surg* 2013; 10:379-380.
92. Thambipilli SP, Decaluwe D, Corbally M, Puri P. Long-term results of delayed primary anastomosis for pure oesophageal atresia: a 27-year follow up. *Ped Surg Int* 2007; 23:647-651.
93. Ure BM, Slany E, Eypasch EP, Weiler K, Troidl H, Holschneider AM. Quality of life more than 20 years after repair of esophageal atresia. *Journal of Pediatric Surgery* 1998; 33:511-515.
94. Upadhyaya VD, Gangopadhyaya AN, Gupta DK, Sharma SP, Kumar V, Pnadey A, Upadhyaya AD. Prognosis of congenital tracheoesophageal fistula with esophageal atresia on the basis of gap length. *Pediatr Surg Int* 2007; 23:767-771.
95. Van der Zee DC, Gallo G, Tytgat HA. Thoracoscopic traction technique in long gap esophageal atresia: entering a new era. *Surg Endosc* 2015; doi:10.1007/s00464-015-4091-3.
96. Wang B, Tashiro J, Allan BJ, Sola JE, Parikh PP, Hogan AR i sar. A nationwide analysis of clinical outcomes among newborns with esophageal atresia and tracheoesophageal fistulas in the United States. *J Surg Res* 2014; 190:604-612.

97. Ziegler M, Azizkhan R, von Allmen, Weber T editors. Operative Pediatric Surgery. McGraw-Hill Professional, New York-Chicago, 1-1937, 2014.
98. Zuccarello B, Spada A, Turiaco N, Villari D, Parisi S, Francica I i sar. Intramural ganglion structures in esophageal atresia: A Morphologic and immunohistochemical study. International Journal of Pediatrics 2009; Article ID 695837, 1-7.

BIOGRAFIJA

Miroslav Vukadin rođen je 1978. godine u Jajcu, Bosna i Hercegovina. Osnovnu školu završio je u Jajcu, a gimnaziju u Staroj Pazovi. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 1996. godine, a diplomirao 2002. godine, sa prosečnom ocenom 8.86 (osam osamdeset i šest).

U toku studija radio je kao demonstrator na Medicinskom i Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Anatomija i Anatomija sa histologijom. Stipendista fondacije „Bankom“ i Ministarstva finansija Republike Srbije. Saradnik na projektu edukacije studenata medicine protiv zlostavljanja i zanemarivanja dece pod pokroviteljstvom IFMSA-e, UNICEF-a i MDM-a (1999-2003). Od 2002. do 2004. godine radio na Urgentnom centru KCS (opšta hirurgija) na mestu kliničkog lekara. Od 2004. godine zaposlen je na Klinici za dečju hirurgiju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „dr Vukan Čupić“ na Novom Beogradu. Od oktobra 2007. godine specijalizant dečje hirurgije.

Magistarsku tezu pod nazivom „Značaj morfološko-topografskih karakteristika atrezije jednjaka i udruženih anomalija u izboru terapijskog pristupa“ odbranio je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, jula 2009. godine čime je stekao naziv magistra medicinskih nauka. Odobrena mu je doktorska disertacija pod nazivom " Klinička procena uspešnosti hirurških metoda primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom u dece sa atrezijom jednjaka tipa „long gap“, 2011. godine.

Specijalista je dečje hirurgije od oktobra 2012. godine. Radi na odeljenju abdominalne hirurgije.

U okviru stručnog usavršavanja Miroslav Vukadin je bio učesnik većeg broja kurseva u našoj zemlji i inostranstvu. Autor i koautor u više radova i publikacija objavljenih u domaćim i inostranim časopisima.

Značajnije reference:

1. Cystic echinococcosis in children - the seventeen- year experience of two large medical centres in Serbia. Djuric SM, Grebeldinger S, Kafka DI, Djan I, **Vukadin M**, Vasiljevic ZV. *Parasitol Int.* 2010 Jun;59(2):257-61. doi: 10.1016/j.parint.2010.02.011. Epub 2010 Mar 3.
2. Transanal one-stage endorectal technique for Hirschsprung s disease- a preliminary report of 24 sases from a single institution. Jovanovic DD, Milojkovic VA, Stevanovic ZM, **Vukadin MM**. *Acta Chir Igosl.* 2009; 56(1): 109-13.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a **Miroslav Vukadin**

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Klinička procena uspešnosti hirurških metoda primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom u dece sa atrezijom jednjaka tipa “long gap””

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora **Miroslav Vukadin**

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada **“Klinička procena uspešnosti hirurških metoda primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom u dece sa atrezijom jednjaka tipa “long gap””**

Mentor Prof. dr Aleksandar Maliković

Komentor Doc. dr Danica Jovanović

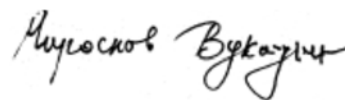
Potpisani Miroslav Vukadin

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda



U Beogradu, _____

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Klinička procena uspešnosti hirurških metoda primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom u dece sa atrezijom jednjaka tipa “long gap””

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

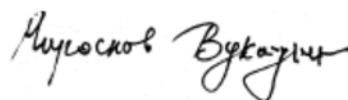
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda



U Beogradu, _____

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.