

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Vesna A Milojković Marinović

**PROCENA USPEŠNOSTI HIRURŠKIH METODA U  
LEČENJU GASTROŠIZE**

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Vesna A Milojković Marinović

**EVALUATION OF SURGICAL METHODS IN THE  
TREATMENT OF GASTROSCHISIS**

doctoral dissertation

Belgrade, 2016.

**Mentor:** Prof. Dr Željko Miković, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

**Komentor:** Prof. Dr Marija Lukač, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

**Članovi komisije:**

Prof. Dr Zoran Krstić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Prof. Dr Sanja Sindić Antunović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Prof. Dr Radoica Jokić, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

Doc. Dr Danica Jovanović, u penziji, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Doc. Dr Đorđe Savić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

## **Procena uspešnosti hirurških metoda u lečenju gastroshize**

### **Rezime**

**Uvod:** Značajan rizik morbiditeta i mortaliteta udružen sa gastroshizom, zahteva kritičnu procenu aktuelnih metoda lečenja. Cilj rada je ocena efikasnosti hirurškog lečenja u populaciji dece sa gastroshizom.

**Materijal i metod:** Retrospektivna kohortna studija komparacije ishoda primene dve tehnike: primarno fascijalno zatvaranje defekta ili primena silastične vreće sa silastičnim prstenom u lečenju gastroshize, u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, od 2001.-2015.g.

**Rezultat:** Nakon selekcije ispitanika u studijskom uzorku je 54 ispitanika: u silastičnoj kohorti (SKG) 21, u hirurškoj kohorti (HKG) 33 ispitanika. Nema statističke značajnosti razlike prema demografskim karakteristikama ispitanika, primeni TPN, učestalosti sepse, broju reintervencija, trajanju hospitalizacije. Statistička značajnost razlike ostvarena je u silastičnoj kohorti sa kraćom primenom mehaničke ventilacije (**p = 0.004**). Ne postoji statistička značajnost razlike prema učestalosti komplikacija: ileus, kompartment sy, smrtni ishod. NEC je statistički značajno češća komplikacija u silastičnoj kohorti gastroshize (RR 1.31, 95% CI: 1.03-1.52; **p = 0.006**). Apsolutni rizik (AR) komplikacija i smrtnog ishoda ne prelazi 20% uz 95% interval poverenja (CI) u populaciji dece operisane od gastroshize.

**Diskusija:** Vaskularna insuficijencija creva na nivou trbušnog zida, uz prisutnu perinatalnu sepsu i asfiksiju i uz specifične tehničke komplikacije pri primeni silastične vreće, uslovljavaju nastanak crevne ishemije i nastanak NEC-a. To ukazuje na značaj optimalnog izbora bolesnika za određenu vrstu operativne tehnike, a u zavisnosti od patološkog supstrata.

**Zaključak:** Efikasnost primene dve tehnike u lečenju gastroshize je jednaka, ali se razlikuju po učestalosti komplikacija. NEC je vodeći faktor morbiditeta i mortaliteta u silastičnoj kohorti.

**Ključne reči:** gastroschisis, primary fascial repair versus staged closure, management, outcomes

**Naučna oblast:** medicina

**Uža naučna oblast:** dečja hirurgija

**UDK BROJ:**

## **Evaluation of surgical methods in the treatment of gastroschisis**

### **Abstract**

**Introduction:** A significant risk of morbidity and mortality, associated with gastroschisis, demands a critical assessment of actual treatment methods. The aim of this study is evaluation of efficiency of surgical treatment of gastroschisis.

**Materials and methods:** A retrospective cohort study conducted at the Institute for mother and child healthcare „Dr Vukan Čupić“, Serbia, from 2001-2015, comparing the outcome of two techniques for gastroschisis management: primary fascial closure and the use of silastic silo.

**Results:** This study includes 54 patients: 21 in the silastic cohort (SKG) and 33 in the surgical cohort (HKG). There is no statistically significant difference regarding the demographic characteristics, use of TPN, sepsis, number of reinterventions and duration of hospitalization and also regarding complications: ileus, compartment sy, lethal outcome. A statistically significant difference is present in the silastic cohort regarding a shorter use of mechanical ventilation (**p = 0.004**). NEC is statistically more frequent complication in the silastic cohort (RR 1.31, 95% CI:1.03-1.52; **p = 0.006**). The absolute risk (AR) of incidence of complications and lethal outcome does not exceed 20% with 95% confidence interval (CI) in surgically treated children.

**Discussion:** Bowel vascular insufficiency at the abdominal wall, in addition of perinatal sepsis, asphyxiation and specific technical complications using a silastic silo, result in bowel ischemia and the development of NEC. This indicates the significance of optimal patient selection for certain types of operational techniques, depending on the pathological substrate.

**Conclusion:** The efficiency of two techniques in gastroschisis management is equal. They differ in the incidence of complications. NEC is the leading morbidity and mortality factor in the silastic cohort.

**Key words:** gastroschisis, primary fascial repair versus staged closure, management, outcomes

**Scientific field:** medicine

**Scientific subfield:** pediatric surgery

**UDC NUMBER:**

## **SADRŽAJ**

<b>1. UVOD .....</b>	1
1.1 Definicija .....	1
1.2 Incidencija.....	2
1.3 Embriologija i etiologija.....	2
1.4 Klinička slika .....	5
1.5 Udružene anomalije.....	14
1.6 Prenatalna dijagnoza.....	16
1.7 Postnatalni tretman .....	19
1.8 Hirurško lečenje .....	20
1.9 Postoperativne komplikacije .....	33
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	50
<b>3. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA.....</b>	51
3.1 Uzorak, tip studije, izvor podataka.....	51
3.2 Metode hirurškog lečenja i formiranje kohorti .....	52
3.3 Varijable .....	53
3.4 Statistička analiza.....	54
<b>4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....</b>	55
4.1 Komparacija demografskih karakteristika ispitanika.....	56
4.2 Komparacija ishoda primene različitih hirurških tehnika u lečenju gastroshize ....	57
4.3 Ocena učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda .....	60
4.4 Procena povezanosti hirurških tehnika sa smrtnim ishodom i komplikacijama .....	61
4.5 Ocena efikasnosti hirurškog lečenja gastroshize.....	64
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	66

6. ZAKLJUČCI.....	81
7. LITERATURA.....	83

## **1. UVOD**

Gastroshiza je teška kongenitalna anomalija prednjeg trbušnog zida, evisceracija abdominalnih organa kroz paraumbilikalni defekt novorođenčeta (1).

Brojna istraživanja iz različitih delova sveta su pokazala da optimalan hirurški pristup i metod reponiranja evisceriranog sadržaja, kao i zatvaranje defekta prednjeg trbušnog zida kod bolesnika sa gastroshizom, predstavlja kontroverzu. Značajan rizik morbiditeta i mortaliteta udružen sa gastroshizom zahteva kritičnu procenu aktuelnih važećih metoda lečenja.

Direktnim poređenjem inicijalne rutinske upotrebe silastične vreće sa silastičnim prstenom, bez anestezije i metode hirurškog primarnog reponiranja eviscerirane viscere i fascijalno zatvaranje defekta u opštoj anesteziji, analiziraće se uspešnost lečenja bolesnika sa gastroshizom.

To će u budućem radu doprineti izboru optimalne metode u lečenju gastroshize, smanjenju učestalosti hirurških komplikacija, povećanju stope preživljavanja, skraćenju dužine hospitalizacije i smanjenju troškova lečenja.

Uspešno zatvaranje defekta u prvom pokušaju, primenom optimalnog pristupa i metode, uz poboljšanje ishoda lečenja, individualno podstiče hirurga da nastavi sa izabranim metodom i pristupom, sa najvišom stopom uspeha.

### **1.1 Definicija**

Gastroshiza (gastroschisis, laparoshisis, belly cleft), predstavlja kongenitalni defekt prednjeg trbušnog zida sa evisceracijom abdominalnih organa. Paraumbilikalni defekt je najčešće lokalizovan sa desne strane pupčane vrpce, dijametra 1-3 cm, gde je insercija pupčane vrpce normalna i nema ostataka amnionske membrane (1). On je postavljen između rektusnih mišića koji su normalne građe (2). Opisani su i retki slučajevi paraumbilikalnog defekta sa leve strane (3). Umbilikalna vrpca ima normalnu građu.



Slika broj 1. Perinatalni tip gastroshize

## 1.2 Incidencija

Do osamdesetih godina prošlog veka, odnos gastroshiza i omfalocela je bio 1:3. Međutim, taj odnos je drastično izmenjen u korist gastroshize. Incidencija gastroshize je 1-4:10000 novorodene dece (1). Zapaženo je da se gastroshiza češće javlja kod muške dece i mlađih majki. Za razliku od ostalih defekata prednjeg trbušnog zida, gastroshiza najčešće nije udružena sa hromozomskim ili drugim strukturnim anomalijama, osim atrezije ili stenoze creva koje se viđaju u oko 10% slučajeva (2). Atrezija ili stenoza creva predstavljaju lokalne anomalije uslovljene pritiskom ivica otvora i ishemičnim promenama.

## 1.3 Embriologija i etiologija

Komplikovanu embriogenezu i etiologiju gastroshize istraživali su mnogi autori. Rezultat nesrazmere u rastu između embriona i srednjeg creva je ekstracelomska lokalizacija većeg dela srednjeg creva u korenu pupčane vrpce, van umbilikalnog prstena, u periodu od 5.-10. nedelje gestacionog razvoja. U toku 11. nedelje fetalnog života, ceo alimentarni trakt se vraća u trbuš sa napredovanjem procesa rotacije, da bi se u toku 12. gestacione nedelje

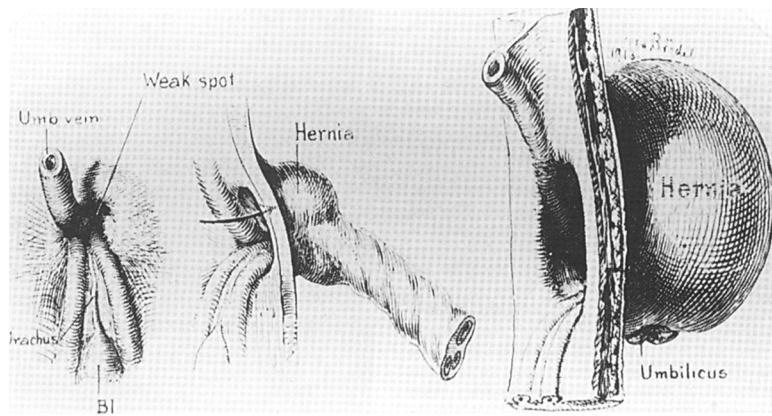
(GN) proces rotacije završio sa pozicijom cekuma u donjem desnom kvadrantu abdomena. Proces fiksacije creva se nastavlja do kraja intrauterionog života i posle rođenja, sa krajnjom fiksacijom ascedentnog i descedentnog kolona za parijetalni peritoneum (1). Rotacija i fiksacija mogu biti zaustavljeni na različitim nivoima, ali suštinski malrotacija je uvek prisutna kod gastroshize (nonrotacija), omfalocele, hernije pupčane vrpce i diafragmalne hernije.

Dejstvo različitih teratogenih agenasa u ranom periodu embriogeneze prednjeg trbušnog zida, uslovljava nastankom malog defekta sa desne strane normalno pozicioniranog umbilikusa i pupčane vrpce.

Defekt prednjeg abdominalnog zida, zahvata sve strukture prednjeg trbušnog zida. On je vertikalni, ovalni, uvek ekstraumbilikalan, odvojen od pupka malim kožnim mostom, ili umbilikalni prsten čini deo ivice defekta (2).

Dugo je vladalo mišljenje da gastroshiza nastaje od intrauterino rupturiranih omfalocela, a da se amnionska membrana, karakteristična za omfalocelu resorbuje (4).

Shaw smatra da gastroshiza nastaje kao rezultat rupture hernije pupčane vrpce. Ruptura amnionske membrane se dešava posle završetka procesa preklapanja somatskih komponenti, ali pre potpunog zatvaranja umbilikalnog prstena i završetka procesa rotacije i fiksacije creva u peritonealnoj šupljini. Intrauterina ruptura amnionske membrane se dešava na njenoj desnoj strani (jer je to najslabija tačka), kao posledica normalne involucije desne umbilikalne vene, a ostaci amnionske membrane se resorbuju. Pošto ruptura amnionske membarne nastaje u toku normalne, embriološke umbilikalne hernijacije creva, ili kasnije pri formiranju umbilikalnog prstena, time se objašnjava činjenica da je jetra retko eviscerirana kod gastroshize. Stepen hernijacije creva kroz rascep amnionske membrane, zavisi od stepena fiksacije creva do momenta nastanka rascepa (4).



Slika broj 2. Prikaz najslabije tačke desno od umbilikusa, posledica normalne involucije desne umbilikalne vene. Preuzeto iz: Bruch SW, Langer JC. Omphalocele and gastroschisis. In: Prem Puri, editor. Newborn surgery. 3 th ed. London: Arnold; 2010. p. 605-11.

Duchamel i De Vries smatraju da su gastroshiza i omfalocela dva jasno odvojena entiteta. Prema Duchamel-u defekt prednjeg trbušnog zida nastaje zbog greške u migraciji mezenhima ventralnolateralne somatopleure, a resorpcija slabog ektoderma koji je vezan za somatopleuru, daje gastroshizni defekt. Pod dejstvom teratogenog agensa ledirana je somatopleura lateralnog nabora, što dovodi do nastanka gastroshize (5). De Vries smatra da prevremena obliteracija desne umbilikalne vene stvara slabu tačku, a kao rezultat toga nastaje rascep paraumbilikalne regije i intestinalna evisceracija (6).

Hoyme sugerije da gastroshiza nastaje zbog prekida cirkulacije omfalomezenterične arterije. Leva omfalomezenterična arterija normalno involuirala u toku embriogeneze, a od proksimalnog kraja desne omfalomezenterične arterije nastaje a.mesenterica superior. Distalni deo desne omfalomezenterične arterije prati ductus omphaloentericus kroz umbilikalni prsten prema žumančanoj kesi. Prekid u distalnom delu desne omfalomezenterične arterije, dovodi do infarkcije i nekroze baze umbilikusa, a rezultat toga je hernijacija creva i nastanak gastroshize. Okluzija u proksimalnom delu desne omfalomezenterične arterije ne dovodi samo do gastroshize, već i do atrezije creva (7).

Thomas sugerije da gastroshiza nastaje kao rezultat intrauterine inkarceracije hernije pupčane vrpce, rupture i kasnije resorpcije amnionske membrane (8).

Neuobičajeni oblici gastroshiza i omfalocela potvrđuju različite patogenetske puteve ova dva odvojena entiteta. Istovremeno prisustvo gastroshiznog defekta i omfalocele govori da gastroshiza ne nastaje od omfalocele (9).

Dugo je vladalo mišljenje da gastroshiza nastaje od intrauterino rupturisane hernije pupčane vrpce (4), ili manjih omfalocela, ali to su klinički potpuno različiti entiteti. Umbilikalni prsten kod hernije umbilikalne vrpce, a i kod gastroshize je mali, ali kod gastroshize je veća količina creva van trbušne duplje i verovatno je to glavni faktor kompromitovanog snabdevanja krvlju evisceriranih creva. Upravo strangulacija evisceriranih creva malim umbilikalnim prstenom može biti razlog postojanja atretičnog segmenta creva. Danas se smatra da je gastroshiza kako embriološki, tako i genetski, poseban entitet u odnosu na omfalocelu.

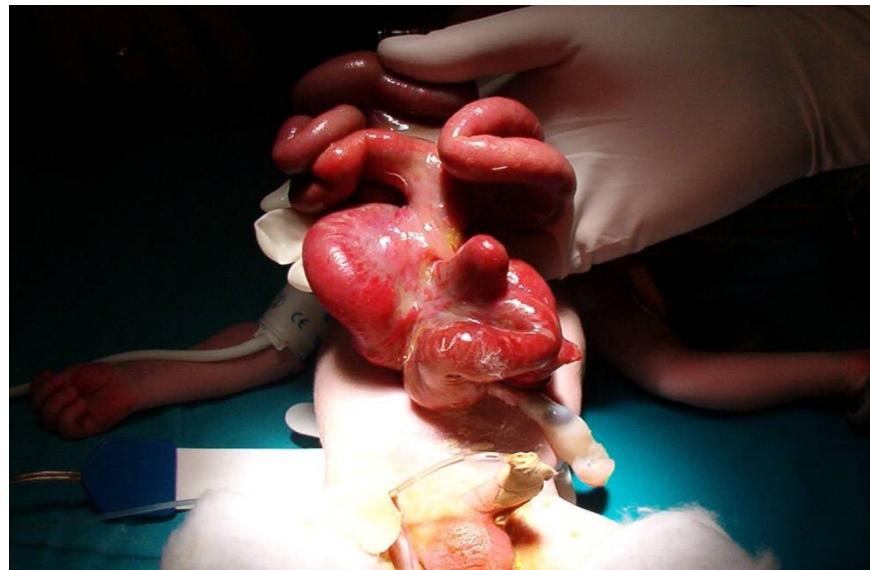
#### **1.4 Klinička slika**

Gastroshiza se češće javlja kod prevremeno rođene dece, što značajno povećava stopu morbiditeta i mortaliteta. Najčešće su eviscerirane vijuge tankog i debelog creva, ali mogu biti prisutni i deo želuca, ovarijumi, tube, testisi, deo mokraćne bešike. Za razliku od omfalocele, jetra je uvek normalno pozicionirana (1, 2). Karakteristično je povećan stepen gubitka tečnosti i sklonost ka hipotermiji, a zbog evisceriranih organa.

Pošto su creva kraće ili duže vreme izložena dejstvu amnionske tečnosti, izraženi su znaci iritativnog peritonitisa. To je osnovni razlog odloženog uspostavljanja enteralne funkcije. Creva su sjajna, "lakirana", zadebljala, skraćena i pokrivena eksudatom, međusobno adherirana. Upravo prema izgledu i konzistenciji zida creva i suficientnosti abdominalne duplje, Moor je pedesetih godina prošlog veka predložio podelu na antenatalni i perinatalni tip gastroshize (10).

Antenatalni tip gastroshize karakteriše rana intrauterina ruptura amnionske membrane i duga izloženost creva dejstvu amnionske tečnosti. Creva su zamućene seroze, pokrivena

želatinoznim matriksom, skraćene vaskularne peteljke, uz prisutnu relativno malu abdominalnu duplju. Perinatalni tip gastroshize karakteriše manje izražena serozna reakcija creva i bolje razvijena abdominalna duplja u koju može da se reponira eviscerirani sadržaj. Ovaj tip defekta je nastao kasno tokom intrauterinog života (11).



Slika broj 3. Izgled antenatalnog tipa gastroshize

Tokom gestacije fascijalni defekt ima tendenciju da se zatvori, ili da bar postane manji. To je uzrok vaskularne kompromitacije creva in utero, a što se postnatalno manifestuje zadebljanjem zida creva, nastankom kore ("peel"), prisutnom eventualnom stenozom, ishemijom, perforacijom creva, a koje nalazimo kod komplikovanih formi gastroshiza. Upravo to je i razlog duge postreponabilne nesposobosti uspostavljanja intestinalne funkcije.



Slika broj 4. Stenoza creva nastala kao posledica in utero razvoja sindroma zatvarajućeg defekta

Uzan fascijalni defekt može da uzrokuje postnatalnu ishemiju creva i eventualnu nekrozu. Hitno proširenje defekta fascije u cilju poboljšanja perfuzije creva, postiže se incizijom fascije superiorno (bez incizije kože i bez lokalne anestezije), vodeći računa da se ne povredi umbilikalna vena. Superiorna incizija fascije se više preferira nego inferiorna incizija fascije, jer ima manje struktura koje se mogu povrediti (a to su obe umbilikalne arterije i urahus). Lateralne incizije dovode do rizika transsekcije rektusa i povrede epigastričnih arterija (12).

Drugi uzrok ishemije creva na rođenju je torzija creva oko vaskularne peteljke. Pošto je malrotacija sastavi deo patoanatomije gastroshize, vaskularna petiljka može biti veoma uska, a to omogućava nastanak volvulusa creva. Hitna detorkvacija dovodi do brzog oporavka creva.

Treći potencijalni uzrok ishemije creva na rođenju je distendiran želudac, koji prolabira kroz defekt fascije. On može skoro potpuno da okludira defekt i dodatno komprimuje

crevnu vaskularizaciju. Plasiranje nazogastrične sonde i aktivna sukcija su inicijalni koraci u postnatalnom tretmanu ove dece.

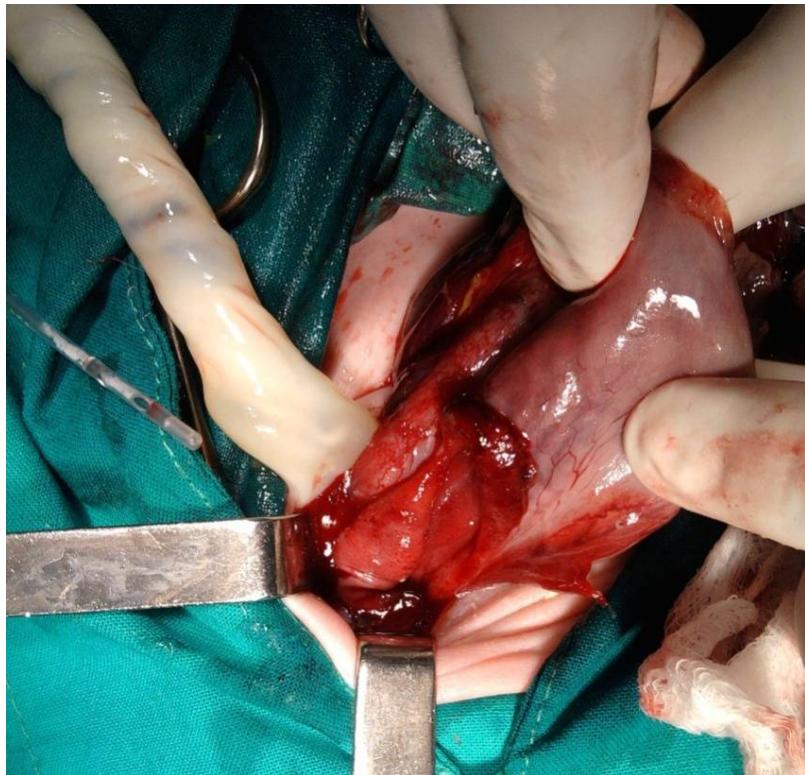


Slika broj 5. Eviscerirano tanko crevo i želudac

Prema Molik-u komplikovana forma gastroshize predstavlja udruženost gastroshize sa bar jednim in utero nastalim intestinalnim patološkim stanjem kao što su: atrezija, ishemija, stenoza, nekroza, perforacija, volvulus creva (13). Incidencija komplikovane forme gastroshize je 7-17% (14). Podaci nacionalne baze podataka Velike Britanije i Sjedinjenih Američkih Država pokazuju da je prevalencija komplikovanih formi gastroshize 11-33% (13).



Slika broj 6. Komplikovana forma gastroshize sa in utero nastalom ishemijom,nekrozom i perforacijom creva



Slika broj 7. Komplikovana forma gastroshize sa in utero nastalom perforacijom želuca

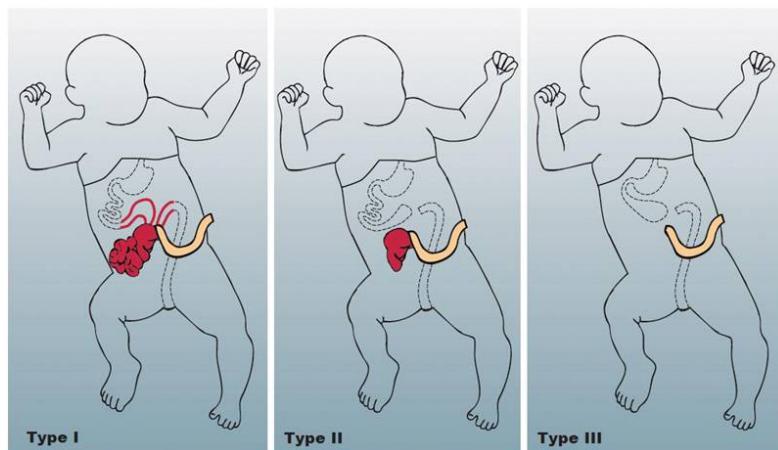
Udruženost gastroshize i atrezije creva može biti jasno pri inspekciji i palpaciji evisceriranih crevnih vijuga. Međutim, kod teških formi antenatalnih gastroshiza, postojanje atrezije creva se teško uočava. U postoperativnom toku gastroshize pseudoopstrukcija je prolongirana, pa je teško razlikovati da li je stanje opstrukcije primarno zbog atrezije, ili se radi o hipomotilitetu creva zbog izraženog "peel-a" (12).

Komplikovane gastroshize (udružene sa atrezijom, volvulusom, ishemijom, stenozom, nekrozom, perforacijom creva) imaju loš ishod (14-16) i nema statistički značajne razlike u primeni strategije primarnog ili etapnog lečenja. Stopa mortaliteta komplikovanih formi gastroshiza je 19-30% (14, 17).



Slika broj 8. Sindrom zatvarajućeg defekta sa posledičnom ishemijom, nekrozom, perforacijom creva

Iščezavajuća ili zatvarajuća („vanishing“ ili „closing“) gastroshiza je najkomplikovanija forma gastroshize, povezana sa sindromom ultrakratkog creva. U studiji Houben-a, stopa incidencije zatvarajuće gastroshize je 6% (18). Iščezavajuća gastroshiza predstavlja udruženost gastroshize sa atrezijom (agenezijom) srednjeg creva, sa parcijalnim ili kompletним zatvaranjem defekta prednjeg trbušnog zida. Ovu tešku kongenitalnu anomaliju karakteriše visok mortalitet.



Slika broj 9.Tri tipa vanishing gastroshize. Preuzeto iz: Kumar T, Vaughan R, Polak M. A proposed classification for the spectrum of vanishing gastroschisis. Pediatric Surg 2013; 23 (1):72-5.

Nekoliko mehanizama mogu objasniti nastanak iščezavajuće (vanishing, closing) gastroshize. Defekt prednjeg trbušnog zida nastao u ranoj fazi gestacije (antenatalni tip gastroshize) može se spontano zatvarati, uzrokujući intrauterinu vaskularnu katastrofu. Kompresija, strangulacija ili inkarceracija, volvulus, eksterizovanih crevnih vijuga i mezenterijuma, sa posledičnom infarkcijom i resorpcijom dovode do nedostatka srednjeg creva (19).

Kumar i saradnici predlažu podelu iščezavajuće gastroshize na tri tipa. Prvi tip karakteriše ishemična eksteriorizovana vijuga creva sa očuvanim lumenom i uskim paraumbilikanim defektom. Ishemične eksteriorizovane vijuge su fibroznom trakom povezane sa intraabdominalno lokalizovanim crevnim ostatkom (19).

Drugi tip iščezavajuće gastroshize karakteriše eviscerirana ishemična vijuga (fibrozni atrofični ostatak, bez očuvanog lumena) i uzan defekt na ivici umbilikalnog prstena.



Slika broj 10. Drugi tip „iščezavajuće“, vanishing gastroshize sa evisceriranim vijugama koje su u vidu fibroznog atrofičnog ostatka bez lumena. Paraumbilikalni defekt je levo od pupčane vrpce



Slika broj 11 Drugi tip vanishing gastroshize sa paraumbilikalnim defektom levo od pupčane vrpce

Treći tip predstavlja kompletno zatvoren prenatalno dijagnostikovan defekt prednjeg trbušnog zida uz masivnu nekrozu, resorpciju i nedostatak srednjeg creva. Prenatalno dijagnostikovana gastroshiza na rođenju se manifestuje nedostatkom srednjeg creva uz kompletno zatvoren defekt (19).

### 1.5 Udržene anomalije

Za razliku od omfalocele koju karakterišu udržene anomalije i hromozomske aberacije u visokom procentu, udržene anomalije su kod gastroshize retke. Nonrotacija je sastavni deo ovog patološkog entiteta, a atrezija creva kao rezultat in utero ishemične nekroze, resorpcije creva, javlja se sa stopom incidencije 10% (2). Međutim, neke anomalije jezika, mandibule, hipoplazija donjih ekstremiteta (20), ili kompletan nedostatak creva je moguć (21). Može se otkriti asocijacija gastroshize sa Hirschprungovom bolešću (22), hiloznim ascitom (23), stenozom pilorusa (24), intrauterinom perforacijom želuca (25).

Diferencijalna dijagnoza između gastroshize i omfalocele je ponekad teška, a značajna je za prognozu.

Tabela broj 1. Diferencijalna dijagnoza između omfalocele i gastroshize

DIFERENCIJACIJA	OMFALOCELA	GASTROSHIZA
MESTO DEFEKTA	Umbilikusni prsten	Paraumbilikusno D > L*
MEMBRANA	Postoji	Ne postoji
UMBILIKUS	Na omfaloceli	Na normalnom mestu
ORGANI	Creva, najčešće i jetra	Creva, testis, ovarijum
MALROTACIJA	da	da
UDRUŽENE ANOMALIJE	Česte, hromozomske bolesti**	Retke, atrezija creva oko 10%
HEMIJSKI PERITONITIS	Nije izražen	Jako izražen
PERITONEALNA ŠUPLJINA	Nerazvijena***	Nerazvijena

\* Kod gastroshize desni defekt je najčešći, a izuzetno retko se viđa levo paraumbilikalno

\*\* Udržene hromozomske abnormalnosti se kreću od 10-40%

\*\*\* Peritonealna šupljina kod malih omfalocela dosta je dobro razvijena

## 1.6 Prenatalna dijagnoza

Prenatalni ultrazvučni pregled (posle 13.-14. nedelje gestacije) značajna je dijagnostička metoda detekcije i praćenja intrauterinog patofiziološkog razvoja običnih (“simple”) i komplikovanih (“complex”) formi gastroshiza i eventualnih udruženih anomalija.



Slika broj 12. Ultrazvučni izgled evisceriranih creva.

Gastroshiza se na ultrazvučnim slikama prezentuje “rasutim“ crevima u vidu grozda, koja slobodno fluktuiraju u amnionskoj tečnosti. Vijuge creva su dilatirane, nekada i više od 10mm i zadebljalog, edematoznog zida (26). Zbog mogućih komplikacija kompresije mezenterijalne vaskularizacije i nastanka ishemije creva, neki autori se zalažu za serijsko ultrazvučno praćenje (na 3-4 nedelje) od 26. gestacione nedelje (GN), a u cilju rane detekcije znakova vaskularne intestinalne kompromitacije (27), ranom otkrivanju razvoja sindroma spontanog zatvaraja defekta sa vaskularnom kompromitacijom ekstra i intraabdominalnih vijuga.

U prenatalnoj evaluaciji razvoja komplikovane forme gastroshize, imaju veliki značaj komparacija veličina dijametara crevne dilatacije (intra i ekstraabdominalno), veličine defekta, edema zida, brzine protoka mezenterijalnih krvnih sudova. Ekstraabdominalna dilatacija ( $> 18\text{mm}$ ) i naročito intraabdominalna dilatacija ( $> 10\text{mm}$ ) važne su u detekciji komplikovanih formi gastroshiza i razvoju sindroma zatvarajućeg defekta prednjeg trbušnog zida. (28, 29).

Prema podacima u literaturi prenatalni ultrazvučni znaci perforacije creva i/ili želuca zavise od stepena ekstraluminacije mekonijuma, vremena kada se crevna ili želudačna perforacija desila, lokalizacije perforacije i udruženosti sa atrezijom creva (30). Poznat je toksični efekat amnionske tečnosti na glatka mišićna vlakna, kao i efekat amnionske tečnosti na skraćenje mezenterijuma i konstrikciju defekta trbušnog zida (31, 32). In utero nastao vaskularni insult može dovesti do prekida mišićnih vlakana, perforacije, kao i nastanka atrezije. Inflamatorični odgovor na hemijsku iritaciju mekonijumom dovodi do stvaranja adhezija i in utero nastanka stenoze evisceriranog creva (32).

Ultrazvučna slika koja ukazuje na fetalnu crevnu perforaciju je prisustvo ekstraabdominalne intramezenterične pseudociste i kalcifikata na površini ekstraabdominalnih vijuga (33), kao i izlivanje hiperehogenog materijala na ivici oboda defekta (34). Ultrazvučna slika fetalne perforacije želuca razlikuje se od perforacije creva. Sonografske karakteristike uključuju trostruko slojevit zid želuca, sa konkavnim deformitetom unutrašnjeg sloja i malom izraslinom na spoljašnjem sloju zida (35).

Prenatalna ekstraabdominalna crevna dilatacija (dijametar creva  $> 18\text{mm}$ ) i naročito intraabdominalna dilatacija, prognostički su korisne za detekciju predstojeće nekroze i atrezije creva (28, 36). Prisustvo intra i ekstraabdominalne dilatacije, a naročito intraabdominalna dilatacija ( $> 10\text{mm}$ ) uz kolabirane ekstraabdominalne vijuge, ukazuje na komplikovanu formu gastroshize (29).

U studiji Helen Carnaghan, 19% komplikovanih gastroshiza nikada nije imalo intraabdominalnu dilataciju, a 75% nikada nije imalo ekstraabdominalnu dilataciju. Zato

odsustvo crevne dilatacije ne može u potpunosti isključiti komplikovanu formu gastroshize (37).

Perzistirajuća progresivna intraabdominalna i/ili ekstraabdominalna dilatacija creva na ponavljenim ultrazvučnim pregledima, ukazuju na neophodnost planiranja urgentnog prevremenog porođaja abdominalnim putem. (38).

U svojim radovima Moir i saradnici predlažu hitan prevremeni porođaj uvek kada su ispunjena četiri kriterijuma: prisutna perzistentna intraabdominalna dilatacija  $> 10\text{mm}$ , debljina zida creva  $> 2\text{mm}$ , nedostatak peristaltike i gestacija trudnoće  $> 32$  gestacione nedelje (GN) (39).

Međutim, prevremeni porođaj ( $< 38$  GN) sa svim povećanim rizicima perinatalnog morbiditeta i mortaliteta povezan je sa neželjenim neonatalnim ishodima u novorođenčadi sa gastroshizom. Sa pretermanskim rođenjem ( $< 37\text{GN}$ ) povezana je duža primena totalne parenteralne ishrane i posledična holestaza (40).

Cochrane Sistemski pregled (41) nije pokazao statističku značajnost razlike kod novorođenčadi sa gastroshizom rođenih u terminu, u odnosu na novorođenčad sa gastroshizom rođenih pre 37 GN, a prema ishodima koji su povezani sa perinatalnim mortalitetom.

Prema podacima u literaturi način planiranja porođaja ostaje i dalje diskutabilan. Pojedini autori predlažu abdominalni porođaj (sectio cesarean) u smislu smanjenja bakterijske kontaminacije prolaskom kroz vaginalni kanal (42). Međutim nema podataka od strane randomizovane kontrolisane studije koja bi takav ishod i potvrdila.

U literaturi zapaža se povećana prevalencija vaginalnih porođaja kod gastroshiza, a preporuke iz literature sve više nalaze šиру kliničku primenu (43).

## **1.7 Postnatalni tretman**

Rani postnatalni tretman novorođenčadi sa gastroshizom odnosi se na nadoknadu tečnosti i elektrolita, kontrolu telesne temperature i zaštitu evisceriranih creva. Važno je sprečiti veći gubitak tečnosti, nastanak hipoternije, hipovolemije, razvoj sepse.

Evaporacijom gubi se značajna količina tečnosti i toplice, što može dovesti do hipovolemije i hipotermije. Boravak u kontrolisanim uslovima izolate osigurava uslove smanjenog postnatalnog stresa i kontrolu telesne temperature. Nadoknada tečnosti kod gastroshize može biti i 2,5 puta veća nego kod zdravog terminskog neonatusa. Putem periferne vene omogućava se neophodna nadoknada tečnosti (120-175 ml/kg/dan), a što obezbeđuje normalnu diurezu (44). Hipovolemija koja se održava uslovljava nastanak acidoze, koja se mora korigovati. Takođe bolusi 5% albumina mogu biti korisni, jer većina ovih beba ima hipoproteinemiju.

Transport bebe sa gastroshizom u tercijalni centar dečije hirurgije se obavlja uz zaštitu evisceriranih creva. Poželjno je evisceriranu visceru zaštiti silastičnom, neadherentnom vrećom, pri čemu treba voditi računa o pravilnom pozicioniranju creva i onemogućiti nastanak jatrogenog volvulusa. Creva ne treba oblagati gazom natopljenom topim fiziološkim rastvorom, jer se rastvor brzo ohladi i vodi daljem gubitku toplice. U većini slučajevima, defekt prednjeg trbušnog zida se nalazi desno od umbilikusa i zato se ova deca pozicioniraju na desni polubok, pri čemu se kompresija i istezanje mezenteričnih krvnih sudova što je moguće svodi na minimum. Ako je propasiran mekonijum (sterilan prvih 24h), to je znak o eventualnom ne postojanju udružene atrezije creva.

Postavljanje nazogastrične sonde prevenira povraćanje i aspiraciju crevnog sadržaja i omogućava dekompresiju želuca. Distendiran želudac, prolabiran kroz defekt fascije, može skoro potpuno da okludira otvor i komprimuje crevnu vaskularizaciju. Aktivna sukcija preko nazogastrične sonde, može rešiti ovaj problem i ona je esencijalan i inicijalan korak u tretmanu ove dece. Pre transporta u tercijalni centar dečije hirurgije započinje se davanje antibiotika (Ampicilin i Gentamycin), u cilju prevencije nastanka sepse.

Velika pažnja se mora posvetiti evisceriranim crevima, pre primene izabranog metoda hirurškog reponiranja. Tokom gestacije fascijalni defekt ima tendenciju da se zatvori, ili da bar postane manji. Ovo može biti uzrok zadebljanja zida creva, ili nastanka kore (peel), koja se sreće kod komplikovanih formi gastroshiza. Kako se fascijalni defekt zatvara, vensko vraćanje je opstruisano (venska kongestija), što dovodi do edema i zadebljanja zida creva. Uzan fascijalni defekt može postati akutni problem pri porođaju, uzrokovati ishemiju creva i eventualnu nekrozu. Još u porođajnoj sali hitna superiorna fasciotomija, bez anaestezije i incizije kože, može smanjiti ishemiju creva i smanjiti dodatnu kompresiju mezenterijuma (27). Akcidentalna torkvacija eviscerirane viscere tokom porođaja i transporta može nastati zbog prisustva uske vaskularne peteljke. Hitna detorkvacija dovodi do relativno trenutnog oporavka creva.

Savremeni pristup u hirurškom lečenju gastroshize, praćen tehnološkim inovacijama i razvojem neonatalne intenzivne nege i terapije doprineo je značajnom smanjenju stope morbiditeta i mortaliteta. Prema podacima iz literature stopa icidencije smrtnog ishoda ne prelazi 5-10% (45).

## **1.8 Hirurško lečenje**

Prošlo je mnogo vremena od prve publikacije o bolesniku sa gastroshizom, 1733.godine od strane Calder-a (46) i prvog pokušaja hirurškog lečenja 1878. godine, koji se završio fatalno (47). Watkins je 1943.godine prvi publikovao slučaj uspešnog hirurškog lečenja gastroshize (uspešno primarno zatvaranje defekta fascije i kože) (48).

Primarnom manuelnom reponiranju eviscerirane viscere i mogućem fascijalnom zatvaranju defekta, prethodi adekvatno pražnjenje evisceriranih creva, aktivnom sukcijom preko nazogastične sonde i postavljenim rektalnim kateterom. Digitalnim potiskivanjem sadržaja creva, podstiče se eliminacija put proksimalno i distalno. Izant je još 1966.godine opisao značaj manuelnog razvlačenja struktura prednjeg trbušnog zida („stretching“), a u cilju povećanja zapremine abdominalne duplje (49). Creva se reponiraju u abdomen postupno i pažljivo. U ovoj fazi se selektuju pacijenti kojima je moguće primarno fascijalno zatvaranje, bez značajnijeg povećanja intraabdominalnog pritiska.

Suočeni sa problemom visceroabdominalne disproporcije, hirurzi su u prošlosti primenjivali drastične mere u cilju smanjenja disproporcije kao što su: resekcija creva (50), splenektomija (51), parcijalna hepatektomija (52).

Prvi napredak u lečenju gastroshize sa prisutnom visceroabdominalnom disproporcijom, ali bez objavljanja rezultata preživljavanja, dali su Moor i Stokes (10). Oni su kod dva slučaja prisutne abdominovisceralne disproporcije, kožnim režnjevima pokrili eviscerirana creva i defekt. Primenili su Gross-vu tehniku koja se primenjivala kod velikih omfalocela. Ovaj rad prvi put opisuje abdominalni kompartment sindrom kod dece.

Najveći napredak u lečenju gastroshize sa abdominovisceralnom disproporcijom, dao je Schuster 1967. godine, korišćenjem listova teflona i opisom etapnog lečenja gastroshize (53). Teflonski listovi su se ušivali za ivice fascijalnog defekta pod umerenom tenzijom, a mobilizacijom režnjeva kože, pokrivan je teflonski protetski materijal. To podrazumeva neophodnost relaparotomija i serjsko potiskivanje evisceriranog visceralnog sadržaja, ali uz povećan rizik povrede creva i nastanak septičnih komplikacija.

Gilbert, Allen, Wrenn (54), su modifikovali Schuster-ovu tehniku korišćenjem silastičnog, umesto teflonskog protetskog materijala i bez pokušaja kožnog pokrivanja protetskog materijala (55). Medijalnom superiornom incizijom, u smislu povećanja otvora kroz koji su prolabilala eviscerirana creva i suturiranjem silastičnog materijala za fasciju, učinjeno je pokrivanje evisceriranog sadržaja. Redukcija površine protetskog materijala vršena je dva puta dnevno primenom stezaljke (56). Kada je visceralni sadržaj reponiran u abdomen do nivoa kože, u uslovima opšte anestezije, učinjeno je sekundarno zatvaranje defekta. Deca lečena etapnom procedurom reponiranja eviscerirane viscere imala su visoku incidenciju infekcije, sepse, a zbog visokog intraabdominalnog pritiska i visoko podignute dijafragme, često su zahtevala dugotrajnu primenu respiratora.

Praktično Gross-o-va i Schuster-ova tehniku su deo istorije medicine i više se ne primenjuju.

Metod korišćenja umbilikalne vrpce za pokrivanje eviscerirane viscere vraća nas u 1878.godinu i objavljen rad Fear-a; defekt se zatvarao korišćenjem pupčane vrpce i suturiranjem za kožu (57). Tehnika korišćenja umbilikalne vrpce i transsekcija prednjeg sloja rektusa koristila se kod izražene abdominovisceralne disproporcije, u cilju pokrivanja eviscerirane viscere i zatvaranja defekta. Ova tehnika ima za posledicu visoku incidenciju ventralnih hernija (57, 58).

Živković (58) je pupčanu vrpcu koristio kao „zakrpu“ (patch), u cilju prekrivanja eviscerirane viscere. Pupčana vrpca se otvori longitudinalno sa desne strane, odvoje se tupom preparacijom dve arterije i vena, koje se nisko podvežu i reseciraju. Nereponabilan ostatak creva se pokrije unutrašnjom stranom pupčane vrpce i Wharton-ovom pihtijom i pojedinačnim šavovima ušje za ivicu defekta.



Slika broj 13. Eviscerirana creva pokrivena pupčanom vrpcom.

Slika broj 14. Ventralna hernija na mestu umbilikalnog patch-a (zakrpe).

Postoji kontroverza u primeni različitih metoda i pristupa u lečenju gastroshize. Reponiranje evisceriranih organa može se izvoditi u opštoj anesteziji, ili bez anestezije (u analgeziji); u operacionoj sali, ili krevetu bolesnika u odeljenju intenzivne nege.

Reponiranje creva se može izvoditi primarno manuelno, ili etapno primarno odloženo (gravitaciono). Zatvaranje paraumbilikalnog defekta može biti primarno ili odloženo (suturiranjem ili bez suturiranja, korišćenjem biološkog materijala).

Do ranih devedesetih godina prošlog veka bila su opšte prihvaćena dva metoda: primarno manuelno reponiranje i fascijalno zatvaranje defekta u opštoj anesteziji, ili etapno reponiranje i sekundarno zatvaranje defekta (u slučaju prisutne abdominovisceralne disproporcije primenjivala se etapna modifikovana Schuster-ova rekonstrukcija korišćenjem silastične ili umbilikalne „zakrpe“).

Jedan od primarnih problema gastroshize je nerazvijena abdominalna duplja u koju se ne može smestiti eviscerirana viscera. Manuelno reponiranje i primarno zatvaranje fascijalnog defekta može biti uspešno u mnogim slučajevima, ali sa mogućnošću razvoja abdominalnog kompartment sindroma.

Poremećaj vaskularizacije creva i nastanak ishemije, nekroze, perforacije creva, nastaje zbog ekstremnog povećanja intraperitonealnog pritiska. U tom slučaju „tesno“ zatvaranje fascije dovodi do intraperitonealne hipertenzije uz poremećaj minutnog volumena srca. To uslovjava smanjenje protoka krvi kroz bubrege i nastanak posledične oligurije (do anurije), kao i smanjeno vensko vraćanje u desno srce, uz smanjen mezenterični protok i nastanak crevne ishemije, nekroze, perforacije.

Svaka kompromitujuća promena intraabdominalnog pritiska može biti kobna za bebe sa gastroshizom, jer creva su inicijalno usled tendencije in utero zatvaranja paraumbilikalnog fascijalnog defekta, već u izvesnom stepenu vaskularno kompromitovana. Ako se vaskularizacija creva ne koriguje primenom mera smanjenja intraabdominalnog pritiska, progredira acidoza praćena nekrozom creva i mogućim smrtnim ishodom (2).

Iako patofiziologija abdominalnog kompartment sindroma nije opisana do devedesetih godina, loš klinički ishod usled „pretesnog zatvaranja defekta“ je bio poznat. Mali broj beba je preživeo ovu komplikaciju.

U cilju povećanja zapremine abdominalnog prostora i mogućeg reponiranja viscere, bez značajnog povećanja intraabdominalnog pritiska, neki autori su predlagali mišićnu relaksaciju, prolongiranu mehaničku ventilaciju (59). Postojali su autori koji su podržavali selektivnu primenu etapnog zatvaranja (etapna Schuster-ova rekonstrukcija) u slučajevima ozbiljne visceroabdominalne disproporcije (60, 61). Silo tehnika etapne redukcije evoluira i od multiplih, prelazi se na jednu ili dve operacije suturiranjem silo membrane za kožu. Sedamdesetih i osamdesetih godina korišćeni su različiti materijali za pokrivanje evisceriranog sadržaja: pupčana vrpca, dura mater, goretex.

Sve do kasnih devedesetih godina prošlog veka, većina dečijih hirurga veruje da „čvrsto“, pod izvesnim prihvatljivim intraabdominalnim pritiskom, zatvaranje defekta prednjeg trbušnog zida ima manji rizik, nego etapno reponiranje eviscerirane viscere. Ovaj stav je prihvaćen od strane mnogih autora, koji su preferirali primarno manuelno reponiranje i fascijalno zatvaranje defekta kad god je to moguće (62, 63). Primena totalne parenteralne nutricije (TPN) osamdesetih godina značajno je povećala procenat preživljavanja ove dece (64).

Ranih devedesetih adultni hirurzi prepoznaju abdominalni kompartment sindrom kao najjači faktor u mortalitetu pacijenata sa traumom i sepsom. Richards i Kron prvi opisuju posledice povišenog intraabdominalnog pritiska i posledičnu oliguričnu fazu renalne insuficijencije (65, 66).

Kron je razvio tehniku merenja abdominalnog kompartment pritiska, korišćenjem Foley katetera. Posledice malih promena vrednosti intraabdominalnog pritiska su uvećane kod bolesnika sa gastroshizom, jer oni već bazično imaju vaskularno kompromitovana creva i mezenterijum. Mada je gastroshiza idealan klinički model za analizu abdominalnog kompartment sindroma, još ne postoje studije koje direktno daju značaj „čvrstom“ primarnom zatvaranju defekta prednjeg abdominalnog zida.

Ideja merenja intravezikalnog (67), ili intragastičnog pritiska (68) i vrha inspiratornog pritiska u vreme pokušaja primarnog manuelnog reponiranja eviscerirane viscere i

fascijalnog zatvaranja defekta, osamdesetih godina privukla je mnoge autore, a sve u cilju opravdavanja ideje primarnog zatvaranja defekta kada god je moguće (69).

Značaj monitoringa intraperitonealnog pritiska (u daljem tekstu IPP) ne može se adekvatno oceniti zbog niske stope primene među hirurzima i u različitim indikacijama (70). Monitoring u toku reponiranja viscere i zatvaranja defekta je merenje intravezikalnog ili intragastričnog pritiska, čija vrednost ne sme da pređe 20mm Hg stuba (1.36cm vodenog stuba = 1mm Hg stuba).

Najznačajnija komplikacija primarnog zatvaranja defekta je nastanak abdominalne hipertenzije i abdominalnog kompartment sindroma, koji uzrokuje ishemiju, nekrozu, perforaciju creva, renalnu insuficijenciju, respiratorni distres i insuficijenciju, sepsu (71).

Dalji napredak hirurške tehnike i promena pristupa i metode lečenja bolesnika sa gastroshizom je Fischer-ova primena prefabrikovanog silastičnog siloa (vreće) sa silastičnom oprugom u vidu prstena (Ventralwall defect silo bags; Bentec Medical, Woodland, California) i primena metode primarno odloženog fascijalnog zatvaranja defekta, 1995. godine (72). Silastičana vreća sa prstenom postaje preferirajući inicijalni rutinski metod u lečenju gastrshize, ali postaje i mogućnost pokrivanja eviscerirane viscere kada je primarno reponiranje i fascijalno zatvaranje defekta nemoguće, bez većeg povećanja intraabdominalnog pritiska.

Primarno odloženo zatvaranje defekta prednjeg trbušnog zida je steklo šire prihvatanje krajem devedesetih godina prošlog veka, te mnogi hirurzi rutinski primenjuju ovaj metod kao preferirajući, u odnosu na primarno fascijalno zatvaranje defekta (73, 74).

Lakoća primene silastične vreće sa prstenom i etapno (gravitaciono), primarno odloženo reponiranje viscerarnog sadržaja, uz stabilnost respiratirnog i vaskularnog sistema, povećava upotrebu silastične vreće sa silastičnim prstenom. Proporcija dece kod koje se preferira primarno odloženo reponiranje viscere se značajno povećava.



Slika broj 15. Plasiran silastičan silo sa silastičnim prstenom. Preuzeto iz: Jensen AR, Waldhausen JHT, Kim SS. The use of a spring-loaded silo for gastroschisis. Arch Surg 2009; 144 (6):516-519.

Inicijalno postupak se sprovodi bez anestezije i intubacije, bez mehaničke ventilacije, sem ako postoji respiratorna insuficijencija (respiratori distres sindrom ili aspiracija). Prednosti upotrebe silastične vreće sa silastičnim prstenom su: lakoća postavljanja, optimalna upotreba u analgeziji ili i opštoj anesteziji, mogućnost vizualizacije creva, mogućnost postepenog reponiranja creva u trbuh odgovarajućim tempom prilagođenim svakom pojedinačnom pacijentu (75). Visceralnom sadržaju se dozvoljava reponiranje gravitacijom i odloženo primarno fascijalno zatvaranje defekta se obavlja u sali, u anesteziji uz praćenje vrednosti intraabdominalnog pritiska, ili primenom neke druge metode (“sutureless technique”) i bez opšte anestezije. Proces gravitacionog reponiranja evisceriranih organa traje 5-7 dana (76).

Najznačajnija komplikacija primarnog reponiranja evisceriranih organa i primarnog zatvaranja paraumbilikalnog defekta je nastanak abdominalnog kompartment sindroma, sa renalnom i respiratornom insuficijencijom, sepsom (71).

Primena silastične vreće sa silastičnim prstenom, može da prevenira nastanak komplikacija kompartment sindroma (73, 77). Primarno odloženo reponiranje ima prednost u ranom i jednostavnom postavljanju silastične vreće sa silastičnim prstenom na odeljenju intenzivne terapije. Reponiranje creva je pod „kontrolom oka“, brzinom prilagođenom svakom pojedinačnom bolesniku i omogućava elektivno finalno zatvaranje defekta na izabrani način (73, 77, 78, 79, 80, 81.).

Creva nakon gravitacionog reponiranja mogu biti smeštena u abdominalnu duplju sa minimalnim edemom zida i bez vaskularne kompromitacije, uzrokovane suturiranjem fascije (77, 80). S toga, upotreba silastične vreće sa silastičnim prstenom omogućava direktnu observaciju creva u smislu postojanja znakova ishemije, ili promene parametara ventilacije i perfuzije (82).

Upotreba silastične vreće sa silastičnim prstenom kao kovencionalni, rutinski metod lečenja, ranog pokrivanja eviscerirane viscere i adekvatnog gravitacionog reponiranja viscere, prevenira negativne sekvele nastalog abdominalnog kompartment sindroma i omogućava bolju ventilaciju (75).

Različite studije opisuju inicijalna iskustva primene ove metode, kao i retrospektivno poređenje odabralih slučajeva, bilo kao intermitentnu ili kao rutinsku metodu lečenja gastrosfize.

Predložene koristi ovog pristupa i metode lečenja su: manje dana potrebe za respiratornom potporom, smanjena incidencija plućne barotraume, izbegavanje hitne hirurške intervencije, smanjena incidencija infektivnih komplikacija, kraće vreme uspostavljanja enteralnog unosa, poboljšana tkivna perfuzija, poboljšan kozmetski rezultat (77).

Bianchi i Dickson (83) su prvi publikovali 1998.godine, retrospektivnu pilot studiju, seriju slučaja 14 bolesnika, u kojoj je predstavljeno primarno manuelno reponiranje evisceriranih creva bez anestezije i analgezije u krevetu bolesnika. Odmah nakon rođenja, evisceriran sadržaj je postavljen u plastičnu vreću i tek nakon perioda stabilizacije opšteg stanja, nakon 4h (3.5-11h), učinjeno je manuelno primarno reponiranje evisceriranog sadržaja bez

anestezije i analgezije. Manuelno reponiranje je trajalo 20-30 minuta. Vreme trajanja ove intervencije bilo je definisano stanjem bolesnika (respiracija, cirkulacija u donjim ekstremitetima). Defekt prednjeg trbušnog zida, koji je u proseku veličine 1,5-2cm zatvoren je primarno, suturiranjem pupčane vrpce i m. rectus-a.

U ovom publikovanom prikazu serije slučaja bolesnika sa gastroshizom (83), bez jasno definisane indikacije za selekcijom, bila su dva smrtna ishoda. Jedan zbog volvulusa srednjeg creva, a drugi zbog ilealne atrezije i perforacije. Drugi slučaj ilealne membranozne atrezije naknadno je rešen stomom. Devet bolesnika imalo je nekomplikovan tok.

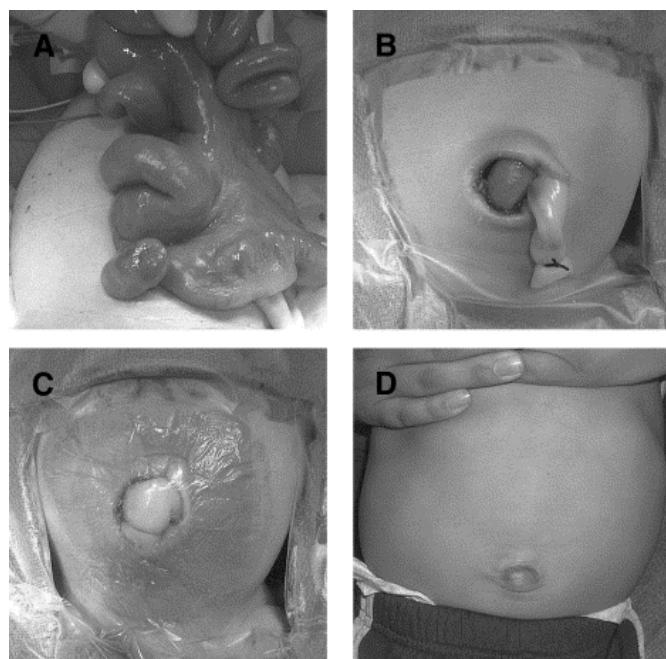


Slika broj 16. Postavljen evisceriran sadržaj u plastičnu vreću; period stabilizacije opštег stanja. Preuzeto iz: Bianchi A, Dickson AP. Elective delayed reduction and no anesthesia: minimal intervention management for gastroschisis. J Pediatr Surg 1998; 33:1338-40.

Zatvaranje gastroshiznog defekta može biti primarno ili primarno odloženo, suturiranjem fascije u opštoj anesteziji, ili korišćenje biološkog materijala (pupčane vrpce).

Sandler publikuje 2004.godine, tehniku "bez suturiranja" (sutureless ili plastic spontaneous closure ili gentle touch), za zatvaranje gastroshiznog defekta ostatkom pupčane vrpce i Tegadermom (sintetski neadherentni materijal) (84).

Nakon intubacije i uvoda u opštu anesteziju, učini se pažljiva inspekcija creva. Adekvatno pražnjenje mekonijuma postiže se davanjem klizme toplog fiziološkog rastvora. Potom se eviscerirana viscera pažljivo manuelno vrati u abdomen, uz stalno praćenje vrednosti intragastričnog pritiska. Pošto je pupčana vrpca ostavljena u dovoljnoj dužini na rođenju, ona se upotrebljava kao biološki pokrivač defekta. Gastroshizni defekt se pokriva pupčanom vrpcom, koja je skraćena i skrojena da odgovara veličini defekta, a zatim se postavlja Tegaderm (3M Health Care, MN). Defekt zarasta per secundam intentionem (84).

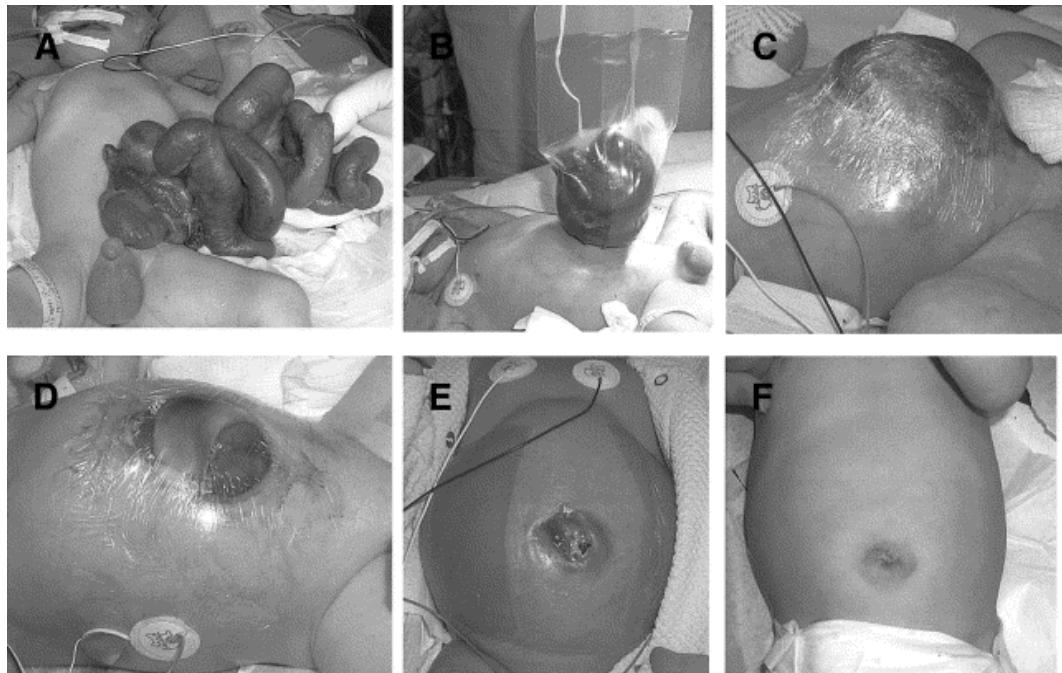


Slika broj 17. Sandlerova metoda zatvaranja defekta nakon manuelnog reponiranja.

Preuzeto iz:Sandler A, Lawrence J, Meehan J, et al. A „plastic“ sutureless abdominal wall closure in gastroschisis. J Pediatr Surg 2004; 39 (5):738-41.

U slučajevima izražene abdominovisceralne disproporcije i nemogućnosti manuelnog reponiranja (intragastrični pritisak iznad 20 mm Hg stuba), postavlja se silastičana vreća sa silastičnim prstenom (Bentec Medical, CA). Pupčana vrpca se zaštiti i umota u vazelinsku

gazu (održava vlažno), do završetka gravitacionog reponiranja evisceriranog sadržaja (5-7 dana). Nakon završetka gravitacionog reponiranja evisceriranih creva, uklanja se silastična vreća sa silastičnim prstenom, a za zatvaranje defekta koristi se biološki materijal (pupčana vrpca), a zatim sloj za previjanje Tegaderm (sintetski neadherentni materijal) (84).



Slika broj 18. Primarno odloženo reponiranje upotrebom silastične vreće sa silastičnim prstenom i zatvaranje defekta primenom sutureless tehnike. Preuzeto iz: Sandler A, Lawrence J, Meehan J, et al. A „plastic“ sutureless abdominal wall closure in gastroschisis. J Pediatr Surg 2004; 39 (5):738-41.

Prednosti ove tehnike su: lepsi kozmetski izgled, manji ukupni troškovi lečenja, mogućnost primene procedure i u operacionoj sali, kao i u krevetu bolesnika bez anestezije (85).

Postoji evidentna neophodnost izrade randomizovane kontrolisane studije koja bi obezbedila statističku značajnost eventualnog benefita ove tehnike u odnosu na primarno ili sekundarno zatvaranje defekta suturiranjem (14).

Klasičan stav i pristup u lečenju gastroshize podrazumeva primarno manuelno reponiranje eviscerirane viscere i suturiranje defekta u dva sloja (fascija i koža) u opštoj anesteziji. Etapno reponiranje (primarno odloženo) je neophodno kada hirurg ne može da reponira visceru bez značajnijeg povećanja intraabdominalnog pritiska (intragastrični pritisak iznad 20 mm Hg stuba). Tada se primenjuje silastična vreća sa silastičnim prstenom čime se postiže gravitaciono reponiranje creva.

Nedostatak primene silastične vreće sa silastičnim prstenom je da mehanički silazni pritisak (koji pomaže reponiranje creva), može da izmesti silastični prsten van defekta fascije. Ekstremno uzan paraumbilikalni defekt nije indikacija za postavljanje silastične vreće sa silastičnim prstenom. Mali paraumbilikalni defekt može biti i dodatni faktor vazokonstrikcije creva i mezenterijuma. On može imati vodeću ulogu u nastanku „efekta levka“, te doprineti nastanku ishemije creva sa znacima perforacije. Crevna vijuga može i da se „uvije“ („twisting efect“), kada su creva već smeštена u silastičnu vreću, što dovodi do jače konstrukcije na nivou defekta, naročito kod neadekvatno postavljene silastične vreće (17).

Mora se napomenuti da mali paraumbilikalni defekt (na rođenju je prečnik oko 1-3 cm) se obično uvećava istezanjem i pritiskom nereponabilnih creva. Opisano je uvećanje defekta težinom nereponabilnih creva i nakon 7 dana (79). Različiti autori takođe opisuju i eritem prednjeg trbušnog zida posle zatvaranja defekta, a verovatno zbog lokalne traume nakon istezanja zida (81).

Specifičnosti primene silastične vreće sa silastičnim prstenom su mogućnosti nastanka uvećanja defekta, „efekta levka“, „twisting efect-a“, ishemije, nekroze, perforacije creva, a koji su potpuno zavisni od premeštanja i zahtevane revizije položaja silastične vreće. Pažljivost u tehničkom smislu, pri postavljanju silastične vreće i opreznost pri prepoznavanju „efekta levka“ i „twisting efect-a“ su neophodne (17).

Poseban izazov u dečjoj hirurgiji je lečenje komplikovanih formi gastroshize. Postoji nekoliko metoda i strategija lečenja gastroshize udružene sa atrezijom creva. Neki autori preferiraju reponiranje creva i fascijalno zatvaranje defekta, uz hirurški nerešenu atreziju. U postoperativnom toku dekompresija creva se omogućava aktivnom sukcijom preko nazogastične sonde (28). Posle četiri nedelje kada se inflamacija i edem zida creva smanje, neophodna je relaparotomija radi rešavanja atrezije creva (13).

Ova strategija lečenja atrezije creva i gastroshize može biti uspešna, ali ima mnogo nedostataka. Prvo, manuelno reponiranje creva sa zatvaranjem fascijalnog defekta, dovodi do inicijalnog prihvatljivog povećanja intraabdominalnog pritiska, što utiče na ventilaciju. Prolongirana primena respiratora, primena narkotičke analgezije i mišićne relaksacije, uz prethodnu manuelnu manipulaciju creva, mogu doprineti pogoršanju već postojećeg ileusa (zbog ne rešene atrezije) i povećati mogućnost nastanka sepse, kompartment sindroma.

Neki autori preferiraju kreiranje stome i suturiranje siloa za defekt fascije (14). Ovaj metod je povezan sa svim rizicima visoke proksimalne stome, uz povećan rizik nastanka infekcije, sepse i dehiscencije siloa, perforacije creva, stvaranja inestinalnih fistula.

Postoje autori koji preferiraju primarno rešavanje atrezije (termino-terminalna anastomoza) i primarno fascijalno zatvaranje defekta, ukoliko to dozvoljava vrednost intraabdominalnog pritiska (86), ili kreiranje enterostome. Drugi autori problem rešavaju postavljanjem silastične vreće sa silastičnim prstenom u defekt fascije (15), a tek nakon resekcije i primarne intestinalne anastomoze. Različiti su modaliteti hirurškog rešavanja ove teške anomalije kada su neophodne i višestruke relaparotomije.

Komplikovane forme gastroshize (udružene sa atrezijom, stenozom, volvulusom, ishemijom, nekrozom, perforacijom creva), imaju loš ishod (14, 15, 87) i nema statistički značajne razlike u primeni strategije primarnog ili etapnog lečenja. Stopa učestalosti smrtnog ishoda je 19-30% (14, 17).

Sa aspekta hirurškog lečenja vanishing (najkomplikovanije) forme gastroshize, primenjuju se različiti modaliteti hirurškog lečenja: od kreiranja primarnih anastomoza, enterostoma,

do izvođenja crevnih rekonstruktivnih tehnika produženja (Bianchi intestinal lengthening procedures - STEP) (88)

Kod prvog tipa vanishing gastroshize gde postoji prekid kontinuiteta eksterizovanih vijuga sa proksimalnim i distalnim intraabdominalnim delom creva, predlaže se reponiranje eksteriorizovane ishemične vijuge u abdomen, uz produženje dužine dilatirane proksimalne vijuge primenom procedure serijskih transverzalnih enteroplastika (STEP). Nakon 6-12 nedelja neophodna je relaparotomija radi evaluacije vitalnosti eksterizovane vijuge koja je vraćena u trbuš i procene mogućnosti uspostavljanja kontinuiteta creva direktnom anastomozom, izvođenjem enterostome ili resekcijom (88).

Kod drugog i trećeg tipa vanishing gastroshize, postoji totalni nedostatak srednjeg creva sa proksimalnom dilatacijom do nivoa početnog jejunuma (kod drugog tipa vanishing gastroshize proksimalna dilatacija je više izražena nego kod trećeg tipa) i mikrokolonom od nivoa srednjeg dela transverzalnog kolona. U inicijalnoj eksplorativnoj laparotomiji treba nastojati da se poveća dužina proksimalnog creva primenom procedure multiplih transverzalnih enteroplastika i uspostavljanje kontinuiteta direktnom anastomozom ili izvođenjem enterostome, u zavisnosti od opštег stanja novorođenčeta (89-91).

Različiti modaliteti hirurškog lečenja vanishing gastroshize, a u cilju očuvanja kontinuiteta, povećanja resorptivne i adsorptivne površine creva, praćeni su dugotrajnom parenteralnom nutricijom (TPN), holestaznom insuficijencijom jetre, sepsom i visokim mortalitetom (19).

## **1.9 Postoperativne komplikacije**

Optimalan pristup i metod reponiranja eviscerirane viscere i zatvaranja paraumbilikalnog defekta, predstavlja kontraverzu mnogo godina. Značajan rizik morbiditeteta i mortaliteta udružen sa gastroshizom, zahteva kritičnu procenu aktuelnih, važećih metoda lečenja. Rano reponiranje eviscerirane viscere i zatvaranje defekta u prvih 4 sata života neophodno je radi smanjenja dodatnih gubitka tečnosti i temperature tela, a takođe i daljeg pogoršanja edema evisceriranih creva, koji progredira zbog prolongirane ekspozicije.

Najznačajnija životno ugrožavajuća komplikacija primarnog manuelnog reponiranja eviscerirane viscere i fascijalnog suturiranja defekta, uz značajno povećanje intraabdominalnog pritiska je razvoj abdominalnog kompartment sindroma. Abdominalna hipertenzija je uzrok razvoja ishemije, masivne nekroze, perforacije creva, nastanka renalne i respiratorne insuficijencije, sepse (71).



Slika broj 19. Masivna nekroza i perforacija srednjeg creva kao posledica intraabdominalne hipertenzije i nastanka abdominalnog kompartment sy

Povišen intraabdominalni pritisak (abdominalna hipertenzija) je definisan kao produženo ili ponavljanje patološko povišenje intraperitonealnog pritiska (IPP) iznad 12 mmHg stuba (92).

Normalne vrednosti intraperitonealnog pritiska (IPP) kreću se oko 6.5 mmHg stuba, variraju tokom respiratornog ciklusa, a rastu sa povećanjem indeksa telesne mase (93).

U cilju povećanja kliničke senzitivnosti vrednosti IPP, razlikujemo tri stepena vrednosti IPP. Prvi stepen vrednosti od 12-15 mmHg stuba, drugi stepen vrednosti IPP od 16-20 mmHg stuba, treći stepen vrednosti IPP od 21-25 mmHg stuba i četvrti stepen vrednosti IPP >25 mmHg stuba (94).

Patološka stanja koja podižu pritisak unutar abdominalne duplje, mogu indukovati intraabdominalnu hipertenziju, koja dovodi do nastanka abdominalnog kompartment syndrome-a. Smanjena komplijansa abdominalnog zida, povećana crevna intraluminalna zapremina, povećana abdominalna zapremina i povećana kapilarna permeabilnost predstavljaju faktore rizika nastanka abdominalne hipertenzije (95)

Tabela 2. Faktori rizika nastanka intraabdominalne hipertenzije i abdominalnog kompartment sindroma

<b>Smanjena komplijansa abdominalnog zida</b>	<b>Povećana intraluminalna zapremina</b>	<b>Povećana abdominalna zapremina</b>	<b>Povećana kapilarna permeabilnost</b>
primarno fascijalno zatvaranje abdomena	ileus	hematoperitoneum	acidoza
opsežna trauma abdomena	pseudoopstrukcija	pneumoperitoneum	hipotenzija
opekotina		ascites	hipotermija
		Gastroshiza-fascijalno zatvaranje	oligurija
			sepsa

Postojanje dva ili više faktora rizika nastanka intraabdominalne hipertenzije (visceroabdominalna disproporcija, "tesno" fascijalno zatvaranje defekta) uslovjava pod uticajem simpatikusa, nastanak vazokonstrikcije u krvnim sudovima kože, mišića, bubrega i gastrointestinalnog trakta, čime se krv usmerava ka srcu i centralnom nervnom sistemu. Redistribucija krvi iz gastrointestinalnog trakta uzrokuje produbljenje hipoksije, oslobođanje proinflamatornih citokinina, koji dovode do povećanja kapilarne permeabilnosti, što uslovjava nastanak edema zida creva. Tokom ovog patološkog procesa kao i posle ćelijske reperfuzije, dolazi do stvaranja slobodnih kiseoničnih radikala, koji

dovode do daljeg oštećenja ćelijske membrane, a što uzrokuje još jače oslobođanje citokinina, koji dalje stimulišu stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala (uspostavlja se circulus vitiosus). Proces uslovljava produbljenje zapaljenskog procesa ćelijske hipoksije, ćelijsku smrt i nastanak ishemije. Sa povećanjem edema zida creva i povećanjem intraabdominalnog pritiska, intestinalna perfuzija slabi i proces ishemije se nastavlja sa nesmanjenim intezitetom (96).

Neki autori za razvoj intraabdominalne hipertenzije i abdominalnog kompartment sindroma navode veći značaj reperfuzije kod efekta ishemija/reperfuzija, nego primarne ishemije (97).

Početni razvoj edema creva (hipoksija i acidozna u mukozi creva), uslovljava pojačanu nadoknadu tečnosti i elektrolita, u toku same operacije ili postoperativno. Ova nadoknada još više podiše IPP, smanjuje intestinalnu perfuziju, sa još većim oslobođanjem proinflamatornih medijatora i oštećenjem crevne mukozne barijere. To omogućava translokaciju crevnih bakterija kroz zid creva u splanhničnu cirkulaciju i sam peritonealni prostor. Povišen intraabdominalni pritisak i nastalo zapaljenje dovode do oštećenja organa sa njihovim popuštanjem, odnosno razvoj abdominalnog kompartment sindroma (97).

Abdominalni kompartment sy je definisan kao produženo povišenje IPP iznad 20 mmHg stuba (1.36 cm vodenog stuba = 1 mmHg stuba), uz razvoj multiorganskih disfunkcija (92). Abdominalni kompartment sy podrazumeva i prisustvo sledećih kliničkih znakova: oligurija, povišen plućni pritisak, hipoksija, smanjen srčani output, hipotenzija, acidozna (98).

Opisana su tri različita tipa abdominalnog kompartment sindroma: primarni, sekundarni, rekurentni. **Primarni abdominalni kompartment sindrom** je uzrokovan patološkim procesom u abdominopelvičnoj duplji (penetrantna i tupa trauma trbuha, akutni pankreatitis, NEC, intraperitonealno krvarenje, retroperitonealni hematom, intestinalna opstrukcija, neoplazme, fraktura karličnog prstena, ruptura abdominalne aneurizme aorte, perforacija peptičkog ulkusa, transplatacija jetre). Nastanak **sekundarnog abdominalnog kompartment sindroma** je najčešće vezano za **postoperativno fascijalno zatvaranje**

**defekta kod gastroshize**, tupu traumu trbuha, velike nadoknade tečnosti i elektrolita kod teške sepse i opekotine (99).

Povećan IPP dovodi do podizanja dijafragme sa redukcijom statičke i dinamičke plućne komplijanse. Totalni plućni kapacitet, rezidualni volumen i funkcionalni rezidualni kapacitet su smanjeni, nastaje premećaj ventilacije-perfuzije i hipoventilacija. Pomoćna disajna muskulatura pomaže u respiraciji, a često je neophodna mehanička ventilacija za regulisanje hipoksije i hiperkapnije. Podizanje dijafragme povećava i intratorakalni pritisak dovodeći i do povećanja pritiska u plućnim arterijama. Hipoksična plućna vazokonstrikcija takođe uslovljava povećanje pritiska u plućnim arterijama. Povećanje intratorakalnog pritiska dovodi i do direktnе kompresije plućnog parenhima i krvnih sudova pluća, što takođe smanjuje plućnu komplijansu i remeti limfnu drenažu. Sve ovo ima za posledicu akutni respiratori distres sindrom (ARDS), dok nagli porast IPP može dovesti do akutne respiratorne insuficijencije (100).

Značajne hemodinamske promene nastaju kod IPP > 20 mmHg stuba, uz porast centralnog venskog i plućnog arterijskog pritiska (99).

Visok pritisak u peritonealnom prostoru zbog kompresije donje šuplje vene i vene porte uslovljava smanjen venski prliv srcu. Pored toga, smanjenje srčanog output-a uvećano je i eventualnom hipovolemijom. Smanjena ejekciona frakcija, sa kompenzatornim ubrzanjem srčanog rada, zapaža se već kada je IPP > 10 mmHg stuba. Povećana vrednost intratorakalnog pritiska dovodi do kompresije srca i smanjenja enddjastolnog volumena. Pokazano je da bolesnici sa hipovolemijom razvijaju smanjenje srčanog output-a i sa nižim vrednostima IPP, nego normovolemični bolesnici. Nadoknada volumena kod bolesnika sa niskim i srednjim vrednostima IPP dovodi do povećanja venskog priliva srcu, što može delovati protektivno u razvoju kompartment syndrome (101).

Povećanje IPP uslovljava i poremećaj hemodinamike u donjim ekstremitetima. Femoralni venski pritisak se povećava, što dovodi do stvaranja perifernih edema uz rizik razvoja duboke venske tromboze (102).

Povećanje intraabdominalnog pritiska je udruženo sa postepenim sniženjem renalnog protoka plazme i glomerularne filtracije. Opadanje urinarnog output-a do oligurije i anurije je bubrežna manifestacija razvoja abdominalnog kompratment sindroma i pored normalnog krvnog pritiska. Oligurija se zapaža pri IPP od 15-20 mmHg stuba, a IPP >20 mmHg stuba vodi ka anuriji (100).

Aktivacija simpatičkog nervnog sistema i povišen intraabdominalni pritisak, imaju udela u smanjenju krvnog protoka kroz bubrege. Sam povišen intraabdominalni pritisak snižava priliv krvi ka bubrežima, a povećava pritisak u bubrežnim venama. Ovi udruženi efekti progresivno smanjuju bubrežni protok plazme i glomerularnu filtraciju, što povećava lučenje renina, angiotenzina i aldosterona, uslovljavajući circulus vitiosus (98).

Gastrointestinalni sistem je najoosetljiviji na porast IPP. Smanjenje u mezenteričnom protoku krvi događa se kada IPP iznosi svega 10 mmHg stuba (103). Kao rezultat povećanja intraabdominalnog pritiska nastaje smanjenje krvnog protoka u svim intraabdominalnim i retroperitonealnim organima, izuzev nadbubrežne žlezde. Smanjenje protoka kroz trunkus celijakus i gornju mezenteričnu arteriju (IPP > 15 mmHg stuba) uslovljava metaboličke promene u crevima, acidozu i smanjenje intestinalne oksigenacije (94). Oštećenje crevne perfuzije, stvaranje edema creva i oštećenje ćelijske mukozne barijere ima ulogu u bakterijskoj translokaciji i nastanku septičnih komplikacija udruženih sa organskim oštećenjima i organskim popuštanjem (99).

Dokazano je da vrednosti IPP od 20-25 mmHg stuba u trajanju od 60 min. dovodi do bakterijske translokacije i negativnih efekata nad hepatičnim arterijama, venom porte, kao i do poremećaja hepatične mikrocirkulacije. Poremećaj hepatične mikrocirkulacije nastaje zbog kompresije same jetre, njenih krvnih sudova i vena (104).

Porast intrakranijalnog pritiska pri povišenju IPP primarno zavisi od povećanja centralnog venskog i pleuralnog pritiska. Potvrđeno je da povišenje intratorakalnog pritiska smanjuje venski cerebralni protok krvi. Abdominalna dekompresija dovodi do normalizacije intrakranijalnog pritiska (94, 99, 100).

Intestinalna ishemija igra važnu ulogu u hipotezi dva ataka za razvoj sy multiple organske disfunkcije (MODS). Inicijalno oštećenje intestinalne mukoze, dovodi do razvoja sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS), što predstavlja odgovor organizma na stres (prvi atak). Oslobađanje proinflamatornih citokinina, koji dovode do povećanja kapilarne permeabilnosti, uslovljava nastanak edema zida creva. Tokom ovog patološkog procesa kao i posle ćelijske reperfuzije primenom konzervativnih mera lečenja, dolazi do stvaranja slobodnih kiseoničnih radikala, koji dovode do daljeg oštećenja ćelijske membrane, a što uzrokuje povećano oslobađanje citokinina, koji još više stimulišu stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala (uspostavlja se circulus vitiosus). Proces uslovljava produbljenje zapaljenskog procesa, ćelijsku hipoksiju, ćelijsku smrt i nastanak ishemije sa perforacijom zida creva. Sa povećanjem edema u crevima i povećanjem intraabdominalnog pritiska, intestinalna perfuzija slablji i process ishemije se nastavlja sa nesmanjenim intezitetom, dovodeći do perforacije zida creva (105).

Translokacija crevnih bakterija u limfni sistem, kao posledica crevne ishemije, dovodi do pojačanog sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) (drugi atak), a koji dovodi do multiple organske disfunkcije (MODS) (106).

Povećanje vrednosti IPP iznad 20 mmHg stuba dovodi bolesnike do većeg rizika nastanka sindroma multiplog organskog popuštanja (MODS) i abdominalnog kompartment sindroma. Povećan IPP dovodi do disfunkcije respiratornog, kardiovaskularnog, urinarnog i centralnog nervnog sistema (107).

Abdominalni kompartment sindrom postoji ukoliko je intraabdominalna hipertenzija udružena sa organskom disfunkcijom, koja je reverzibilna na abdominalnu dekompresiju. Respiratorna disfunkcija je jedna od najranijih manifestacija abdominalnog kompartment sy (99). Prisutna je progresivna hipoksija i hiperkapnija, a na radiografiji pluća može se videti podizanje hemidijsfragmi sa smanjenjem volumena pluća. Hemodinamski pokazatelji obuhvataju tahikardiju, hipotenziju, normalan ili povišen centralni venski pritisak, smanjen srčani output i povećanu sistemska i plućna vaskularnu rezistenciju (99, 100).

Renalna disfunkcija manifestuje se oligurijom i anurijom, što se ispoljava azotemijom. Nekada na početku razvoja abdominalnog kompartment sindroma, rani i jedini znak može biti oligurija (98). Splanhnična ishemija pogađa ne samo metabolizam jetre, već omogućava translokaciju endotoksina i bakterija kroz ishemičnu mukoznu crevnu barijeru, što dovodi do akticavije i reaktivacije imunskog sistema, sa razvojem sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) i septičnog sindroma sa njihovim kliničkim karakteristikama (108).

Klinička potvrda intraabdominalne hipertenzije i abdominalnog kompartmenta sy zahteva merenje intraperitonealnog pritiska. Merenje intraperitonealnog pritiska (IPP) može se obaviti indirektnom metodom preko želuca ili mokraćne bešike, na kraju ekspirijuma, sa izbaždarenim i nulovanim transdūserom na srednjoj aksilarnoj liniji (100). Postupak merenja IPP kroz mokraćnu bešiku obuhvata punjenje prazne, drenirane mokraćne bešike sa 50ml fiziološkog rastvora preko Foley-evog katetera koji se klemuje distalno od dela za aspiraciju. Ubacije se 16-to kalibarska igla u deo za aspiraciju, a koja se vezuje za pretvarački sistem (transdūser) koji meri pritisak u bešici (66). Alternativa za intravezikalno merenje pritiska je da se Foley-ev kateter ne spaja za transdūser pritiska posle instilacije fiziološkog rastvora i klemovanja, već se cev katetera vertikalno podigne iznad pubične simfize, pod uglom od 90° u odnosu na karlicu bolesnika. Tada se kateter otklemuje, a razdaljina između nulte tačke pubične simfize i gornje granice stuba tečnosti u kateteru se zabeleži (1.36 cm vodenog stuba = 1 mmHg stuba). Intragastični pritisak se meri ezofagealnim balon kateterom plasiranim u želudac i spojen za manometer ili transdūser sa meračem pritiska (100).

Razvoj abdominalnog kompartmenta sy je stanje sa visokim mortalitetom, a udruženo sa razvojem sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) i multiple organske disfunkcije (MODS). Osnovni princip lečenja abdominalnog kompartment sindroma je prevencija, rano prepoznavanje i pravovremeno reagovanje adekvatnim procedurama, kako konzervativnim, tako i invazivnim, u smislu dekompresivne laparotomije. Perzistentno povećan IPP, refrakteran na preduzete konzervativne mere, sa evidentnom organskom disfunkcijom, opravdava hiruršku dekompresiju. Ne postoji jasan konsenzus o vrednosti

IPP za koju bi trebalo izvršiti hiruršku dekompresiju, a koja mora biti izvedena na vreme, pre nego što se razviju ishemična visceralna i organska oštećenja. Hirurška dekompresija abdomena obično dovodi do povećanja plućne komplijanse, sa brzom normalizacijom hipoksije i hiperkapnije. Brzo dolazi do uspostavljanja diureze i često se razvija poliurija. Međutim, zavisno od trajanja i težine abdominalnog kompartmenta dekompresija može biti udružena sa padom sistemske vaskularne rezistencije, sa razvojem hipotenzije sa srčanim zastojem. Naglo povećanje plućne komplijanse sa porastom minutnog volumena može dovesti do značajnog prelaska anaerobnih produkata iz ishemičnih područja creva u sistemsku cirkulaciju i do pojave srčanih aritmija, srčanog zastoja i metaboličke acidoze (96, 99).

U neposrednom postoperativnom toku lečenja gastroshize abdomen može biti edematozan sa znacima eritema iz više razloga. Hirurg digitalno rasteže („stretching“) strukture prednjeg trbušnog zida, a kao obavezan deo hirurškog protokola primarnog reponiranja evisceriranog sadržaja i ovaj eritem se ubrzo povlači. Međutim, „tesno“ zatvaranje defekta uz moguć razvoj neprihvatljivo visokih vrednosti intraabdominalnog pritiska i nastanak abdominalne hipertenzije sa ishemijom creva, moraju se uzeti u obzir.

Često je teško diferencirati eritem abdomena kod prisutne sepse, od eritema abdomena kao posledice manuelnog rastezanja prednjeg trbušnog zida. Eventualna ishemija creva je životno ugrožavajući problem. Nastanak ishemije creva može biti iz dva razloga: „pretesnog“ zatvaranja defekta (ekstremno povećanje intraabdominalnog pritiska, IPP > 20 mmHg stuba, nastanak abdominalne hipertenzije), ili nastanak akcidentalne torzija creva oko uske vaskularne peteljke prilikom reponiranja.

Kod bolesnika sa gastroshizom potrebe za nadoknadom kristalnim i koloidnim rastvorima su povećane. Klinički nalazi koji se koriste za postoperativno određivanje adekvatnog volumenskog statusa mogu biti kompromitovani. Diureza može biti smanjena, uprkos adekvatnom volumenskom statusu, zbog izmenjene renalne perfuzije. Neophodno je prihvatiti diurezu manju od 2 ml/kg/h, u ranom postoperativnom toku. Takođe kapilarno punjenje donjih ekstremiteta može biti slabo, zbog venske hipertenzije nastale „tesnim“

zatvaranjem defekta prednjeg trbušnog zida. Međutim, postoperativna administracija tečnosti mora biti mudra, jer hiperhidracija može štetno uticati i na ishode lečenja gastroshize (produžiti vreme uspostavljanja enteralne ishrane) (44).

Često je prisutan i određen stepen metaboličke acidoze u neposrednom postoperativnom toku, a kao posledica hipovolemije. Acidoza se koriguje primenom odgovarajućeg rastvora, ali ako se acidoza i dalje održava, mora se uzeti u razmatranje i visceralna ishemija i reeksploracija abdomena (27).

Serumski proteini, albumini su obično niski, što povećava treći prostor i potrebu za volumenom tečnosti, te je neophodna njihova nadoknada. Antibiotici se kratko daju kod primarnog fascijalnog zatvaranja defekta, ali je njihova administracija produžena kod etapnog zatvaranja defekta. U postoperativnom toku kod primarnog fascijalnog zatvaranja defekta, zbog prihvatljivog povećanja intraabdominalnog pritiska i smanjene pokretljivosti dijafragme, kao i smanjene plućne komplijanse, neophodna je primena respiratora uz rizik nastanka plućne barotraume.

Povećana volumenska nadoknada kod gravitacionog reponiranja može nastati zbog same inflamatorne reakcije creva. Edematozna creva u silastičnoj vreći sa prisutnom lokalnom inflamatornom reakcijom i seroznom eksudacijom, mogu biti razlog povećanoj potrebi za elektrolitima i tečnostma.

Šta više i postojeća konstrikcija na nivou abdominalnog zida može da limitira perfuziju i venski protok, uzrokujući vaskularnu kongestiju i stazu na nivou creva, što predstavlja i stres na sistemskom nivou. Dodatni poremećaj vaskularizacije na nivou abdominalnog zida može dovesti do ishemije i perforacije.

Prema tome, inflamacija i promene u perfuziji, mogu biti odgovorni za povećane elektrolitne i volumenske potrebe, koje se viđaju od 3-5. dana života. Nije samo sistemska infekcija, sepsa jedino odgovorna za povećanje elektrolitnih potreba, već su i potrošnja kiseonika i kapilarna permeabilnost. Oba ova efekta mogu biti odgovorna i za potrebu za produženom ventilatornom potporom, kod primene silastične vreće sa silastičnim prstenom.

Kod bolesnika kod kojih je primenjena silastična vreća sa silastičnim prstenom bez anestezije, nije neophodna inicialna intubacija. Svakodnevno gravitaciono reponiranje creva podrazumeva i smanjenje zapremine silastične vreće, što predstavlja subjektivnu procenu hirurga. Pri tome svaka promena respiratornog komfora ukazuje da je za taj dan dovoljna redukcija zapremine silastične vreće. Merenje intragastričnog pritiska je objektivna metoda pri redukciji zapremine silastične vreće.

Značaj monitoringa intraperitonealnog pritiska (IPP), upotrebom intragastričnog ili intravezikalnog manometra je opisan (66). Efikasnost i efektivnost monitoringa IPP ne može se oceniti adekvatno, zbog niske stope upotrebe među hirurzima i u različitim indikacijama. Pitanje monitoringa IPP je u osnovi eventualnih budućih studija, naročito kod graničnih slučajeva fascijalne tenzije (109).

Početak enteralne ishrane u postoperativnom toku je odložen i sprovodi se sporo, jer creva ne mogu da tolerišu veliku zapreminu mleka. Zato je neohodno kontinuirano hranjene kap po kap, sa sporim napredovanjem date dnevne količine volumena od 1-2 ml/kg/h. Ishrana može napredovati relativno brzo i kod nekih bolesnika je potrebno 2-3 nedelje do pune enteralne ishrane, a kod nekih su potrebni meseci. Početak enteralne ishrane kod primene silastične vreće je od 3-4. dana života, ukoliko nije prisutan respiratori distres sy. Puna enteralna ishrana je definisana unosom 150 ml/kg/dan, ukoliko je odojče mlađe od 3 meseca, odnosno 120 ml/kg/dan ukoliko je odojče starije od 3 meseca.

Zatvaranje paraumbilikalnog defekta neizostavno dovodi do tolerantnog povećanja intraabdominalnog pritiska, što može dovesti i do nastanka gastroezofagealnog refluxa (GER-a), intolerancije, malapsorpcije, pseudoopstrukcije, a koja može da progredira do ileusa.

Intolerancija i razvoj malapsorpcije su česti, a zbog patofiziološke prirode postojanja relativno kratkog creva. Razvoj malapsorpcije i pseudoopstrukcije, a koja može da progredira do ileusa, manifestuje se distenzijom trbuha, dilatacijom crevnih vijuga sa stazom crevnog sadržaja i porastom bakterija, stvaranjem priraslica, razvojem infekcije i sepse.

Novorođenčad sa gastroshizom u postoperativnom periodu imaju veći rizik (20%) nastanka nekrotizirajućeg enterokolitisa (u daljem tekstu NEC-a). Multietiološka priroda nastanaka NEC-a u toku lečenja gastroshize je glavni faktor povećanog smrtnog rizika (110).

Nekrotizirajući enetrokolitis novorođenčeta (NEC) je stečeno, teško oboljenje nedovoljno razjašnjene etiologije, u čijoj osnovi leži hipoksija gastrointestinalnog trakta, koja dovodi do različitog stepena mukozne i transmuralne nekroze (111).

Po mortalitetu nadmašuje sve ostale bolesti gastrointestinalnog sistema novorođenčeta, koje zahtevaju hitno hirurško lečenje (112). Rana dijagnoza i selektivna terapija su značajno smanjile mortalitet.

NEC je bolest prevremeno rođene dece sa teško izmenjenim opštim stanjem, a ređe se javlja kod novorođenčadi rođenih u terminu. Postoji obrnuta korelacija između gestacione starosti i vremena pojave NEC-a. Novorođenčad manje gestacione starosti i sa manjom telesnom masom imaju kasniji početak bolesti (113).

Najčešća lokalizacija nekrotizirajućeg enterokolitisa je terminalni ileum, a potom se promene javljaju u kolonu (111). Promena može zahvatiti samo jedan lokalizovani segment creva, ili više odvojenih segmenata. Fulminantna forma zahvata celu dužinu tankog i debelog creva. Peritonealna tečnost je sukričava u toku nekroze, a potom sa perforacijom zida creva, postaje mutna sa česticama crevnog sadržaja. Obolelo crevo je distendirano sa subseroznim kolekcijama gasa, istanjenog zida, mrke boje i sa vidljivim plažama fibrinskog eksudata na serozi. Perforacija je makroskopski vidljiva, a nezahvaćeni segment creva je normalan.

Oko 30. nedelje gestacije nivo proteina, feritina, mononuklearnih ćelija je povećan u amnionskoj tečnosti, a zid evisceriranog fetalnog creva je permeabilan za makromolekule i patogene ćelije, koje dovode do disruptije mukozne barijere. Prevremena ruptura amniona, perinatalna inflamatorna reakcija i naknadna patogena translokacija, nastanak intestinalne ishemije, su predilekcioni faktori nastanka NEC-a kod novorođenčadi i sa gastroshizom (110).

Patogeneza NEC-a nije u potpunosti razjašnjena. Oštećenje mukoze je posledica smanjenja perfuzije, hipoksije, ishemije i bakterijske invazije. NEC je rezultat interakcije jednog, ili

kombinacije više faktora rizika različitog stepena ekspresije i vulnerabilnog domaćina (114).

Početak patološkog procesa predstavlja oštećenje mukoze, koje može nastati dejstvom direktnog (bakterije, hipertonična tečnost), ili indirektnog faktora rizika (porođajna asfiksija, bolesti srca i pluća, šok, hiperviskozni sindrom, vaskularna opstrukcija). Nastala intestinalna hipoksija i ishemija (zbog perinatalne asfiksije, smanjen minutni volumen, policitemija i hiperviskozni sindrom, unošenje hiperosmolarnih rastvora) dovodi do smanjenja protoka kroz mezenterijalne krvne sudove (115). Nastake produkcija kiseoničnih radikala koji oštećuju mukoznu barijeru i povećavaju čelijsku permeabilnost. Bakterijska invazija mukoze je važan faktor patogeneze NEC-a (116).

Intestinalna ishemija igra važnu ulogu u razvoju multiple organske disfunkcije (MODS). Inicijalno oštećenje intestinalne mukoze kod NEC-a, dovodi do razvoja sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS). Oslobađanje proinflamatornih citokinina, koji dovode do povećanja kapilarne permeabilnosti, uslovljava nastanak edema zida creva. Tokom ovog patološkog procesa kao i posle čelijske reperfuzije primenom konzervativnih mera lečenja, dolazi do stvaranja slobodnih kiseoničnih radikala, koji uslovljavaju dalje oštećenje čelijske membrane, a što uzrokuje dodatno oslobađanje citokinina, a koji dalje stimulišu stvaranje novih količina slobodnih kiseoničnih radikala; uspostavlja se circulus vitiosus. Proces uslovljava produbljenje zapaljenskog procesa čelijske hipoksije, čelijsku smrt i nastanak ishemije sa perforacijom zida creva. Sa povećanjem edema u crevima i povećanjem intraabdominalnog pritiska, intraabdominalna hipertenzija (koja je višestruko uvećana kod „tesnog“ fascijalnog zatvaranja) dovodi do dodatnog smanjenja intestinalne perfuzije i proces ishemije se nastavlja sa nesmanjenim intezitetom, dovodeći do perforacije zida creva (105).

Translokacija crevnih bakterija u limfni sistem, kao posledica crevne ishemije, dovodi do pojačanog sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) i do multiple organske disfunkcije (MODS) (106).

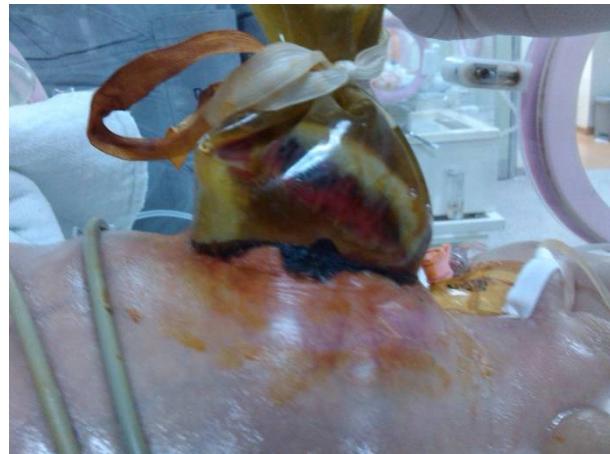
Povećanje vrednosti IPP iznad 20 mmHg stuba u toku fulminantne forme NEC-a, uvećava rizik nastanka sindroma multiplog organskog popuštanja (MODS) i primarnog abdominalnog kompartment sindroma. Povećan IPP dovodi do disfunkcije respiratornog, kardiovaskularnog, urinarnog i centralnog nervnog sistema (107).

Prepostavlja se da umereno povećanje intraabdominalnog pritiska pri primarnom fascijalnom zatvaranju defekta prednjeg trbušnog zida, uz prisutnu perinatalnu asfiksiju, višestruko povećava rizik razvoja NEC-a. Povećan intraabdominalni pritisak dodatno smanjuje intestinalni protok krvi i time olakšava razvoj intestinalne ishemije. Producija kiseoničnih radikala dodatno oštećuje mukoznu barijeru i povećava ćelijsku permeabilnost, a uz bakterijsku invaziju mukoze (predstavlja važan faktor patogeneze NEC-a) višestruko se povećava rizik nastanka NEC-a (117).

Pri primeni silastične vreće, uz prisutnu perinatalnu asfiksiju i bakterijsku invaziju mukoze, svaki dodatni poremećaj vaskularizacije creva (konstrikcija zida creva i mezenterijuma silastičnim prstenom), uslovljava dodatno smanjenje mezenteričnog protoka, dodatno oštećenje intestinalne mukoze kiseoničnim radikalima i dovodi do nastanka crevne ishemije, nekroze, perforacije, nastanak fulminantne forme nekrotizirajućeg enterokolitisa (NEC-a). Prematuritet i razvoj NEC-a povezani su sa povećanjem stope incidencije septičnih komplikacija (117).



Slika broj 20. Intestinalna ishemija nastala pri primeni gravitacionog metoda reponiranja creva



Slika broj 21. Komplikovana forma NEC-a nastala pri primeni silastične vreće



Slika broj 22. Masivna ishemija, nekroza, perforacija srednjeg creva sa mestimičnim prisustvom subseroznog gasa; fulminantna forma komplikovanog NEC-a

NEC je vodeći faktor morbiditeta i mortaliteta u populaciji gastroshiza. U literaturi stopa mortaliteta je oko 10% u populaciji NEC-a, a 25% u uzorku populacije gde je NEC udružen sa gastroshizom (komplikovana forma NEC-a) (118). Neki autori saopštavaju stopu mortaliteta veću od 50% u uzorku komplikovanih formi NEC-a, 20-40% u populaciji NEC-a (119).

Lee i saradnici, u svom istraživanju zaključuju da način porođaja, pristup pri zatvaranju gastroshiznog defekta, telesna masa i gestaciona starost, prisustvo intestinalne atrezije, nisu u korelaciji sa preživljavanjem kod bolesnika sa gastroshizom. Razvoj NEC-a kod gastroshize je povezan sa povećanjem rizika mortaliteta u populaciji gastroshiza (117).

Kasne komplikacije lečenja gastroshize su ventralna kila (naročito kod suturiranog siloa ili upotrebe pupčane vrpce kao „zakrpe“) i umbilikalna hernija (kod primene sutureless tehnikе).

Primećen je porast stope incidencije ingvinalnih hernija i kriptorhizma kod dece sa gastroshizom, a to može imati uticaj na vreme hirurškog lečenja hernije i kriptorhizma. Postoji i mogućnost nastanka volvulusa creva, kao kasna postoperativna komplikacija, a

zbog prisutne malrotacije. Međutim, formiranje adhezija sprečava nastanak volvulusa creva.



Slika broj 23. Ventralna kila nastala nakon etapnog reponiranja i upotrebe pupčane vrpce kao „zakrpe“ (patch)

Različiti modaliteti hirurškog lečenja komplikovanih formi gastroshiza, a u cilju očuvanja kontinuiteta, povećanja resorptivne i adsorptivne površine creva, praćeni su mnogobrojnim ponavljajućim laparotomijama, sindromom ultrakratkog creva, dugotrajnom parenteralnom nutricijom (TPN), holestaznom insuficijencijom jetre, sepsom, visokom stopom učestalosti smrtnog ishoda (19-30%) i visokim troškovima lečenja (14, 19).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi istraživanja u toku uzrade doktorske disertacije su:

1. procena demografskih karakteristika ispitanika kod kojih su primenjene različite hirurške tehnike u lečenju gastroshize
2. istraživanje ishoda primene različitih hirurških tehnika u lečenju gastroshize
3. ocena učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda
4. procena povezanosti hirurških tehnika sa smrtnim ishodom i komplikacijama
5. ocena efikasnosti hirurškog lečenja gastroshize.

### **3. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA**

#### **3.1 Uzorak, tip studije, izvor podataka**

Ovo istraživanje urađeno je po tipu retrospektivne kohortne studije. Uzorak u istraživanju čine novorođenčad sa dijagnozom gastroshize koja su u periodu od 01.01.2001.g. do 31.12.2015.g. lečena metodama: primarno reponiranje i fascijalno zatvaranje defekta u opštoj anesteziji, ili gravitaciono reponiranje (primena silastične vreće) i primarno odloženo zatvaranje defekta. Ove dve metode hirurškog lečenja se primenjuju u Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ (u daljem tekstu Institut). Institut predstavlja referentnu ustanovu za prenatalno dijagnostikovanje i lečenje ove kongenitalne anomalije. U hirurškom lečenju ove anomalije učestvovala je grupa hirurga Instituta, u kojoj je i sam autor doktorske disertacije.

Na osnovu jasno postavljenih inkluzionih i ekskluzionih kriterijuma studije, učinjena je selekcija ispitanika. Inkluzioni kriterijumi studije su: dijagnoza gastroshize, telesna masa na rođenju ( $> 1500$  g), gestaciona starost ( $> 34$ . gestacione nedelje) i prisutna “simple” forma atrezije creva (tip I, IIa, IIb i tip III kod atrezije kolona).

Ekskluzioni kriterijumi studije su: ishemija, nekroza, perforacija, stenoza creva prisutna na rođenju, prisustvo komplikovane forme atrezije creva (multiple atrezije tankog i debelog creva, agenezija tankog creva i kolona), mali defekt prednjeg trbušnog zida u koji ne može da se smesti silastična vreća, klasične etapne procedure (suturiran silo ili patch umbilikalne vrpce).

Podaci za analizu su retrospektivno prikupljeni na osnovu medicinske dokumentacije, postojećih trajnih istorija bolesti Instituta, koje sadrže sve podatke od prijema bolesnika u Odeljenje hirurške neonatalne intenzivne terapije do vremena otpusta kući ili u Odeljenje pedijatrijske intenzivne nege. Vreme praćenja ispitanika je godinu dana. U tom periodu režim rada Odeljenja neonatalne hirurške intenzivne terapije se nije menjao.

Veličina uzorka određena je na osnovu potrebe da se odredi intervalna ocena sa koeficijentom pouzdanosti 95% i preciznost 0.15. Dovoljan broj ispitanika za određivanje takve ocene iznosi 32. U ovom istraživanju broj ispitanika iznosi 65.

### **3.2 Metode hirurškog lečenja i formiranje kohorti**

Svim bolesnicima sa evisceriranim organima koji su primljeni u Odeljenje hirurške neonatalne intenzivne terapije, postavljena je nazogastrična sonda, plasirane intravenske linije, te nakon stabilizacije opšteg stanja primenjen je odgovarajući pristup i tehnika lečenja.

Do decembra 2006.g. primenjivala se hirurška tehnika manuelnog reponiranja evisceriranih organa i primarno fascijalno zatvaranje defekta u opštoj anesteziji. U slučaju ekstremne abdominovisceralne disproporcije primenjivale su se i klasične etapne procedure (suturiran silo ili patch umbilikalne vrpce). Ovi ispitanici čine hiruršku kohortu gastroshiza (u daljem tekstu HKG).

Nakon stabilizacije opšteg stanja, novorođenče se premešta u operacionu salu, gde se uvodi u opštu anesteziju. Eviscerirani organi su nakon primene metode dekompresije creva (klizma toplog fiziološkog rastvora), manuelno reponirani u trbuš (sa ili bez prethodne superiorne incizije fascije radi proširenja defekta trbušnog zida). Pažljivom eksploracijom creva i otklanjanjem manjih priraslica, asistent bi čvrstim povlačenjem pupčane vrpce, izdigao trbušni zid u vidu šatora. Operator izvodi manevar razvlačenja struktura prednjeg trbušnog zida (“stretching”), pažljivo vraća crevne vijuge u trbuš. Sprovodi se kontinuirani monitoring vitalnih funkcija i praćenje efekta primenjene manipulacije. Nakon reponiranja organa, defekt se zatvara u dva sloja, suturiranjem peritoneuma, mišića, fascije i kože, metodom primarno fascijalno zatvaranje defekta.

Ukoliko se intraoperativno razvije neprihvatljivo povećanje intraabdominalnog pritiska, zbog abdominovisceralne disproporcije, nastaje nemogućnost primarnog reponiranja evisceriranih organa i primarnog fascijalnog zatvaranja defekta. Tada se eviscerirani organi

“pokrivaju” silastičnom vrećom i ovi ispitanici se tretiraju kao HKG. Novorođenče se premešta u Odeljenje hirurške neonatalne intenzivne terapije intubirano i relaksirano.

Od 1.januara 2007.g. do 31.decembra 2015.g. primenjuje se i nov pristup bez opšte anestezije i hirurška tehnika gravitacionog reponiranja evisceriranih organa. Ova tehnika podrazumeva primenu silastične vreće sa silastičnim prstenom i primarno odloženo zatvaranje defekta. Silastičnu kohortu gastroshiza (u daljem tekstu SKG) čine ispitanici kod kojih je bez anestezije postavljena silastična vreća sa silastičnim prstenom, sa postepenim gravitacionim reponiranjem evisceriranih organa. Silastična vreća se postavlja u Odeljenju hirurške neonatalne intenzivne terapije, bez intubacije i relaksacije. Nakon postavljene silastične vreće i gravitacionog postepenog reponiranja evisceriranih organa (tehnika primarno odloženo reponiranje organa), defekt prednjeg trbušnog zida se posle 7 dana zatvara suturiranjem u dva sloja u opštoj anesteziji (tehnika primarno odloženo fascijalno zatvaranje defekta). Novorođenčad kod kojih se u toku gravitacionog reponiranja jave komplikacije: ishemija, nekroza, perforacija creva, intubiraju se i prevode u operacionu salu. Ovi ispitanici su tretirani kao SKG.

### **3.3 Varijable**

Varijable koje smo analizirali u ovom istraživanju odnosile su se na demografske karakteristike ispitanika: pol, telesnu masu na rođenju, gestaciona starost.

Jasno su precizirani ishodi primene različitih pristupa i tehnika lečenja: trajanje primene respiratora i mehaničke ventilatorne potpore, trajanje primene totalne parenteralne ishrane (u daljem tekstu TPN), prisustvo pozitivne hemokulture (sepsa), trajanje hospitalnog lečenja (trajanje hospitalnog lečenja u odeljenju intenzivne terapije, hirurškom odeljenju i ukupno trajanje hospitalizacije).

Varijable koje se odnose na karakteristike gastroshize i intervenciju (komplikacije) su: broj ponovljenih operacija (do 1 relaparotomije i od 2-5 relaparotomija) zbog razvoja komplikacija: kompartment sindrom, ileus, NEC, smrtni ishod.

### **3.4 Statistička analiza**

Prikupljeni podaci su uneti u kompjutersku bazu podataka, a za obradu podataka je korišćen program SPSS 2016. Deskriptivna statistika (apsolutni brojevi i proporcije) je generisana za sve varijable u studiji, uključujući srednju vrednost (mera centralne tendencije) i standardnu devijaciju (mera varijabiliteta) za kontinuirane varijable sa normalnom distribucijom, a relativne frekvence za kategoričke varijable. Ocena učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda data je u vidu 95% intervala poverenja (95% CI).

Za kontinuirane varijable značajnost razlike je testirana parametarskim (Student t-test, kod pravilne distribucije podataka) i neparametarskim testom (Mann-Whitney U test u slučaju nepravilne distribucije podataka). Za kategoričke varijable korišćeni su Pearson  $\chi^2$  test i Fisher exact test. Podaci se smatraju statistički značajnim ukoliko je  $p<0.05$ . Za procenu povezanosti hirurških tehnika sa ishodom komplikacije biće upotrebljen atributivan, apsolutni rizik (AR) i relativan rizik (RR). Rezultati su prezentovani tekstualno, tabelarno i grafički.

#### **4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA**

Analiza rezultata je u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja. Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna kohortna studija. Uzorak u istraživanju čine novorođenčad sa dijagnozom gastroshize, koja su u periodu od 01.01.2001.g. do 31.12.2015.g. lečena metodama: primarno reponiranje i fascijalno zatvaranje defekta u opštoj anesteziji, ili primena silastične vreće i primarno odloženo zatvaranje defekta. Ove dve metode hirurškog lečenja se primenjuju u Institutu, koji predstavlja referentnu ustanovu za prenatalno dijagnostikovanje i lečenje ove kongenitalne anomalije.

Uzorak u istraživanju čini 65 ispitanika sa dijagnozom gastroshize koji su u periodu posmatranja lečeni u Institutu. Na osnovu jasno postavljenih inkluzionih i ekskluzionih kriterijuma studije, učinjena je selekcija ispitanika.

Na osnovu ekskluzionog kriterijuma, studija se nije odnosila na 11 (11/65) ispitanika. Ekskluzioni kriterijumi studije su: ishemija, stenoza, nekroza, perforacija creva, prisutna na rođenju; prisustvo komplikovane forme atrezije creva (multiple atrezije tankog i debelog creva, agenezija tankog creva i kolona); mali defekt prednjeg trbušnog zida u koji ne može da se smesti silastična vreća, klasične etapne procedure (suturiran silo ili patch umbilikalne vrpce).

Jedan bolesnik (1/11) je imao tip dva vanishing gastroshize, evisceriran fibrozni atrofični ostatak bez očuvanog lumena na ivici umbilikalnog prstena. Bila je prisutna agenezija dela jejunuma, ileum i deo kolona. Četiri bolesnika (4/11) su imala stenozu kolona i jejunuma ili ishemiju jejunuma i kolona, a kao posledicu in utero nastalog sindroma zatvarajućeg defekta. Četiri bolesnika (4/11) su imala ishemiju ileuma ili ishemiju ileuma i kolona. Kod jednog bolesnika (1/11) je bila prisutna ishemija i stenoza jejunuma i ileuma. Jedan bolesnik (1/11) je imao in utero perforaciju želuca i stenozu jejunuma. Ovih 11 (11/65) ispitanika je imalo i mali defekt prednjeg trbušnog zida u koji nije mogla da se smesti silastična vreća sa silastičnim prstenom.

#### **4.1 Komparacija demografskih karakteristika ispitanika**

U studijskom uzorku je bilo 54 ispitanika. Prema inkluzionom kriterijumu studije svi ispitanici su sa dijagnozom gastroshize, telesnom masom na rođenju koja je  $> 1500$  g, gestaciona starost  $> 34$  gestacione nedelje i eventualno prisutna “simple” forma atrezije creva (tip I, IIa, IIb i tip III kod atrezije kolona). HKG (hirurška kohorta gastroshiza) je sastavljena od 33 (33/54) ispitanika, kod kojih je primenjena hirurška tehnika manuelno reponiranje eviscerirane viscere i primarno fascijalno zatvaranje defekta u opštoj anesteziji. U silastičnoj kohorti gastroshiza (SKG) su ispitanici kod kojih je bez anestezije postavljana silastična vreća sa silastičnim prstenom, sa postepenim gravitacionim reponiranjem eviscerirane viscere; 21 (21/54) ispitanik.

Podaci za analizu su retrospektivno prikupljeni na osnovu trajnih istorija bolesti Instituta, koje sadrže sve podatke od prijema bolesnika u Institut, Odeljenje hirurške neonatalne intenzivne terapije, do vremena otpusta kući, ili premeštaja u Odeljenje pedijatrijske intenzivne nege. Vreme praćenja ispitanika je godinu dana. U posmatranom periodu istraživanja režim rada Odeljenja neonatalne hirurške intenzivne nege i terapije se nije menjao.

Prikupljeni podaci su uneti u kompjutersku bazu podataka, a za obradu podataka je korišćen program SPSS 2016.

Podaci istraživanja koji se odnose na demografske karakteristike ispitanika su: pol, gestaciona starost, telesna masa na rođenju i prikazani su u tabeli 3.

Tabela 3. Demografske karakteristike

	Primarno zatvaranje (n=33)	Silastični beg (n=21)	p
Pol, n (%)			0.783
Muški	19 (58)	11 (52)	
Ženski	14 (42)	10 (48)	
Gestaciona starost, a.s. ± sd	36.5 ± 1.5	37.1 ± 1.3	0.139
Telesna masa (g), a.s. ± sd	2487.9 ± 590.6	2629.5 ± 361.3	0.329

a.s. – aritmetička sredina, sd – standardna devijacija

Iz tabele 3 se može zaključiti da ne postoji statistička značajnost razlike između primarnog fascijalnog zatvaranja defekta i primene silastične vreće, a prema polnoj strukturi ( $p = 0.783$ ), gestacionoj starosti ( $p = 0.139$ ), telesnoj masi ( $p = 0.329$ ) ispitanika.

#### 4.2 Komparacija ishoda primene različitih hirurških tehnika u lečenju gastroshize

Podaci koji se odnose na ishode primene različitih pristupa i tehnika lečenja su: trajanje primene respiratora i mehaničke ventilatorne potpore, učestalost sepse (pozitivne hemokulture), trajanje primene totalne parenteralne ishrane (TPN), učestalost reintervencija (relaparotomija), trajanje hospitalizacije i prikazani su u tabeli 4 i tabeli 5.

Tabela 4. Postoperativni ishodi

Ishod	Primarno zatvaranje (n=33)	Silastični beg (n=21)	p
Mehanička ventilacija, medijana (opseg)	7 (1 - 35)	2 (1 - 30)	<b>0.004</b>
Sepsa, n (%)	16 (48)	7 (33)	0.398
TPN, medijana (opseg)	12 (3 - 86)	11 (0 - 56)	0.439
Reintervencije, n (%)			
0	25 (76)	16 (76)	
1	5 (15)	1 (5)	
2 - 5	3 (9)	4 (19)	0.915

Tabela 5.Trajanje hospitalizacije (dani)

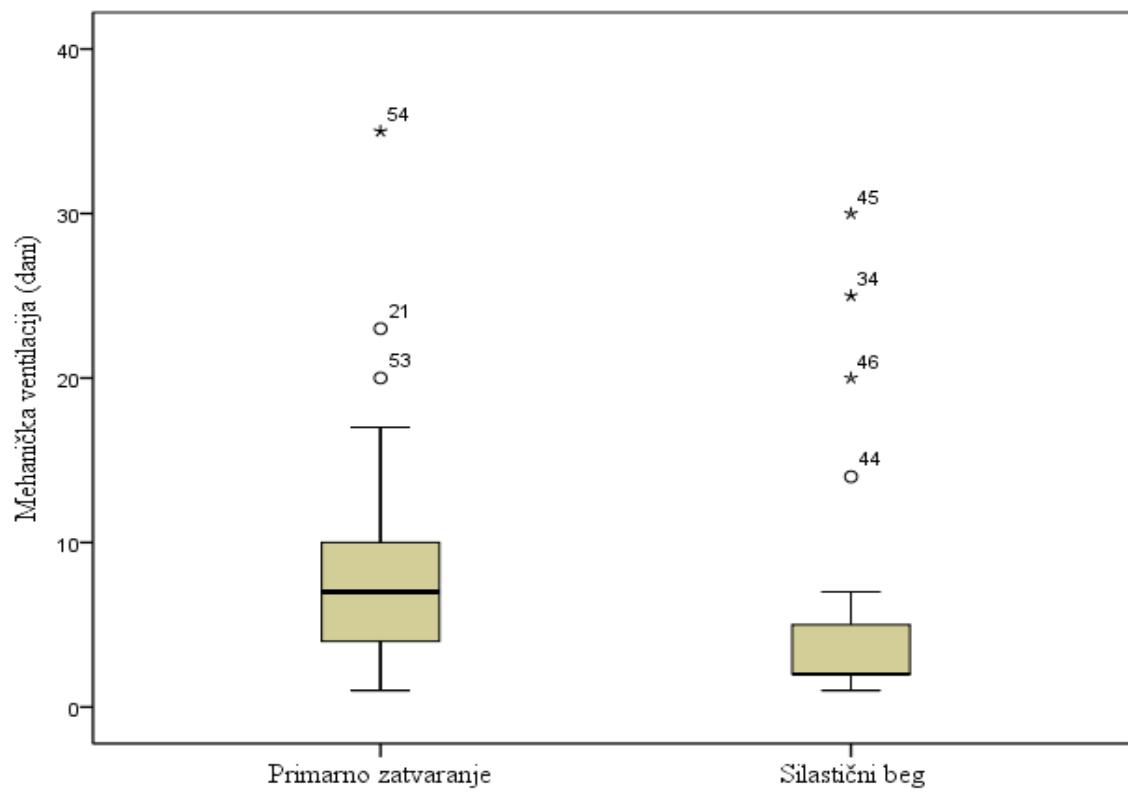
Trajanje hospitalizacije, medijana (opseg)	Primarno zatvaranje (n=33)	Silastični beg (n=21)	p
Trajanje hospitalizacije intenzivne nege	14 (7 - 149)	16 (6 - 60)	0.419
Trajanje odeljenske hospitalizacije	13 (0 - 33)	10 (0 - 32)	0.147
Ukupna hospitalizacija	31 (15 - 174)	25 (13 - 78)	0.129

Iz tabele 4 se može zaključiti da ne postoji statistička značajnost razlike između primarnog fascijalnog zatvaranja defekta i primene silastične vreće, a prema dužini primene TPN (p = 0.439), učestalosti sepse (p = 0.398). Ne postoji statistička značajnost razlike između primarnog fascijalnog zatvaranja defekta u odnosu na primenu silastične vreće, a prema reintervencijama, relaparotomijama (p= 0.915).

Iz tabele 5 se može zaključiti da ne postoji statistička značajnost razlike između hirurške kohorte gastroshiza i silastične kohorte gastroshiza, a prema trajanju hospitalizacije u Odeljenju intenzivne nege ( $p = 0.419$ ), trajanju odeljenske hospitalizacije ( $p = 0.147$ ), kao i u ukupnom trajanju hospitalizacije ( $p = 0.129$ ).

Iz tabele 4 se zaključuje da je primena mehaničke ventilacije statistički značajno duža kod ispitanika sa primarnim reponiranjem evisceriranih organa i fascijalnim zatvaranjem defekta u odnosu na ispitanike kod kojih je primenjena silastična vreća ( **$p = 0.004$** ).

Ova statistička značajnost je prikazana na grafikonu 1.



Grafikon 1. Prikaz medijane (opsega) primene mehaničke ventilacije u hirurškoj kohorti gastroshiza i silastičnoj kohorti gastroshiza.

### 4.3 Ocena učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda

Podaci koji se odnose na učestalost komplikacija (karakteristike gastroshize i intervencije): ileus, nekrotizirajući enterokolitis (NEC), kompartment sindrom, smrtni ishod i njihovih stopa su prikazani u tabeli 6.

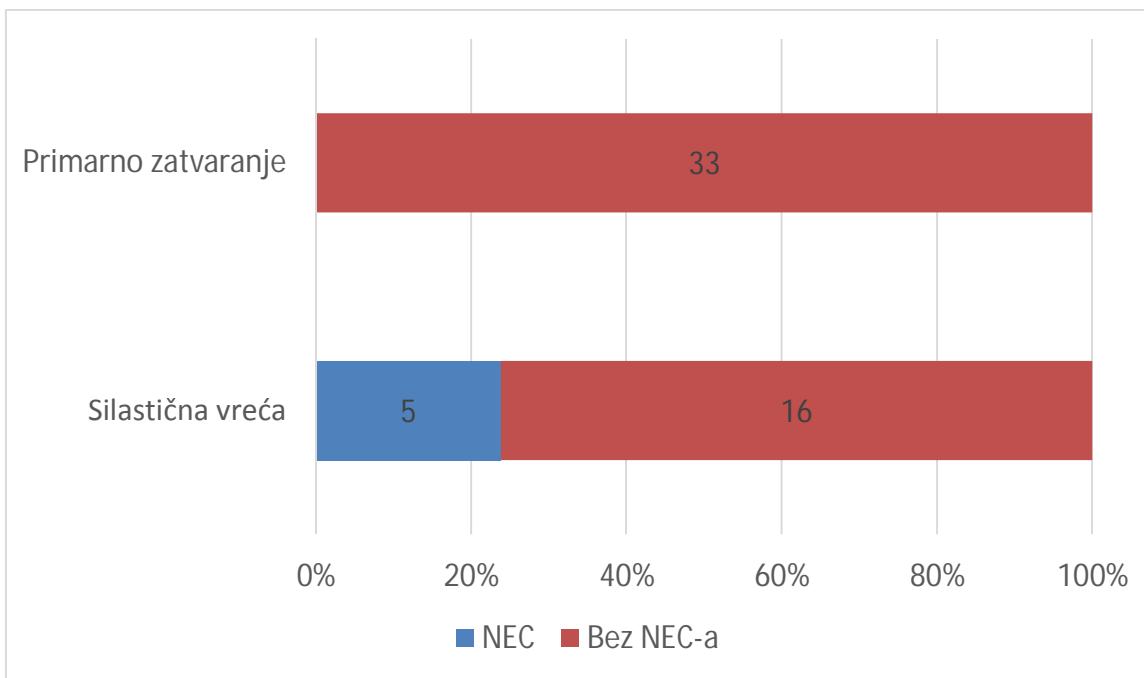
Tabela 6. Učestalost komplikacija i smrtnog ishoda

Komplikacija, n (%)	Primarno zatvaranje (n=33)	Silastični beg (n=21)	p
Ileus	5 (15)	0 (0)	0.144
NEC	0 (0)	5 (24)	<b>0.006</b>
Kompartment sy	2 (6)	0 (0)	0.516
Smrtni ishod	2 (6)	2 (9)	0.638

Iz tabele 6 se može zaključiti da ne postoji statistička značajnost razlike između primarnog reponiranja i fascijalnog zatvaranja defekta u odnosu na primenu silastične vreće, a prema učestalosti nastanka ileusa ( $p = 0.144$ ), kompartment sindroma ( $p = 0.516$ ) i učestalosti smrtnog ishoda ( $p = 0.638$ ).

Iz tabele 6 se zaključuje da postoji statistička značajnost razlike između primarnog fascijalnog zatvaranja defekta i primene silastične vreće, a prema učestalosti komplikacije NEC-a. NEC je statistički značajno češća komplikacija kod ispitanika silastične kohorte gastroshiza ( **$p = 0.006$** ).

Ova statistička značajnost je prikazana na grafikonu 2.



Grafikon 2. Prikaz učestalosti nekrotizirajućeg enterokolitisa (NEC-a) u hirurškoj kohorti i silastičnoj kohorti gastroshize.

#### 4.4 Procena povezanosti hirurških tehnika sa smrtnim ishodom i komplikacijama

Za procenu povezanosti hirurških tehnika sa smrtnim ishodom i komplikacijama upotrebljen je atributivan (apsolutni) rizik (AR) i relativni rizik (RR), koji su dati u vidu 95% intervala poverenja (95% CI).

Interval poverenja govori o verovatnoći intervala u kome populacijski parametar verovatno leži uz 95% nivo poverenja. Relativni rizik (RR) je odnos učestalosti (stopa incidencije) komplikacija između izloženih i neizloženih određenoj hirurškoj tehniци.

Atributivan ili absolutni rizik (AR) pokazuje pojavu komplikacije koja je posledica izloženosti određenoj hirurškoj tehniци. Apsolutni rizik je razlika u učestalosti (stopa incidencije) komplikacija između izloženih i neizloženih određenoj hirurškoj tehniци.

Rezultati procene povezanosti hirurških tehnika sa smrtnim ishodom i komplikacijama, a preko atributivnog (apsolutnog) rizika (AR) i relativnog rizika (RR), u vidu 95% intervala poverenja (95% CI). su prikazani u tabeli 7.

Tabela 7. Apsolutni i relativni rizik učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda

Komplikacija	Apsolutni rizik (95% CI)		
	Primarno zatvaranje	Silastični beg	Relativni rizik (95% CI)
Ileus	0.15 (0.67 – 0.31)	0 (0 - 0)	0.85 (0.73 – 0.98)
NEC	0 (0 - 0)	0.24 (0.11 – 0.45)	1.31 (1.03 – 1.67)
Kompartメントsy	0.06 (0.02 – 0.20)	0 (0 - 0)	0.93 (0.86 – 1.02)
Smrtni ishod	0.06 (0.02 – 0.20)	0.09 (0.03 – 0.29)	1.04 (0.88 – 1.22)

a.s. – aritmetička sredina, sd – standardna devijacija, CI – interval poverenja

Iz tabele 7 se može zaključiti da apsolutni rizik (AR) komplikacije ileus, a koja je posledica izloženosti određenoj hirurškoj tehnici, u HKG iznosi 15%, a u SKG 0%, sa 95% intervalom poverenja. U populaciji apsolutni rizik komplikacije ileus, koji je povezan sa tehnikom primarno fascijalno zatvaranje iznosi 31-67% sa 95% intervalom poverenja.

U studijskom uzorku relativni rizik (RR) nastanka komplikacije ileus je 0.85 puta veći u hirurškoj kohorti gastroshiza nego u silastičnoj kohorti gastroshiza, sa 95% intervalom poverenja. Relativni rizik nastanka komplikacije ileus u populaciji je 0.73-0.98 puta veći pri primeni tehnike primarno fascijalno zatvaranje defekta, sa 95% intervalom poverenja.

Apsolutni rizik (AR) komplikacije NEC, a koja je posledica izloženosti određenoj hirurškoj tehnici u HKG je 0%, a u SKG 24%, sa 95% intervalom poverenja. Relativni rizik (RR) pojave komplikacije NEC-a je 1.31 puta veći u silastičnoj kohorti gastroshize nego u

hirurškoj kohorti gastroshize, sa 95% intervalom poverenja. U populaciji relativni rizik (RR) nastanka NEC-a je 1.03-1.67 puta veći pri primeni tehnike silastične vreće, nego pri primeni tehnike primarno reponiranje eviscerirane viscere i fascijalno zatvaranje defekta, sa 95% intervalom poverenja.

Apsolutni rizik (AR) nastanka komplikacije NEC-a u studijskom uzorku je 24% i povezan je sa tehnikom primene silastične vreće, sa 95% intervalom poverenja. U populaciji apsolutni rizik (AR) nastanka komplikacije NEC-a je 11-45% i verovatno je povezan sa tehnikom primene silastične vreće, sa 95% intervalom poverenja.

Apsolutni rizik (AR) komplikacije kompartment sy, a koja je posledica izloženosti određenoj hirurškoj tehniци u HKG iznosi 6%, a u SKG 0%, sa 95% intervalom poverenja. Apsolutni rizik komplikacije kompartment sy u studijskom uzorku je 6% i posledica je primene tehnike primarno reponiranje eviscerirane viscere i fascijalno zatvaranje defekta. U populaciji apsolutni rizik (AR) komplikacije kompartment sy je 2-20% i povezan je sa tehnikom primarno reponiranje eviscerirane viscere i fascijalno zatvaranje defekta, sa 95% intervalom poverenja.

Relativni rizik (RR) pojave komplikacije kompartment sy je 0.93 puta veći u hirurškoj kohorti gastroshize u odnosu na silastičnu kohortu gastroshize, sa 95% intervalom poverenja. U populaciji relativni rizik (RR) nastanka kompartment sy je 0.86-1.02 puta veći pri primeni tehnike primarno reponiranje eviscerirane viscere i fascijalno zatvaranje defekta, nego pri primeni tehnike silastične vreće, sa 95% intervalom poverenja.

Apsolutni rizik (AR) komplikacije smrtnog ishoda, a koji je posledica izloženosti određenoj hirurškoj tehniци u HKG iznosi 6%, a u SKG 9%, sa 95% intervalom poverenja. Relativni rizik (RR) pojave komplikacije smrtnog ishoda je 1.04 puta veći u silastičnoj kohorti gastroshize, nego u hirurškoj kohorti gastroshiza, sa 95% intervalom poverenja. U populaciji apsolutni rizik (AR) pojave komplikacije smrtni ishod, povezan sa tehnikom primarno reponiranje eviscerirane viscere i fascijalno zatvaranje defekta je 2-20%, sa 95% intervalom poverenja. U populaciji apsolutni rizik (AR) pojave komplikacije smrtnog

ishoda povezan sa tehnikom primene silatične vreće je 3-29%, sa 95% intervalom poverenja.

U populaciji relativni rizik (RR) pojave komplikacije smrtnog ishoda je 0.88-1.22 puta veći u silastičnoj kohorti gastroshize, nego u hirurškoj kohorti gastroshiza, sa 95% intervalom poverenja.

U studijskom uzorku ne postoji statistička značajnost razlike hirurške kohorte gastroshize u odnosu na silastičnu kohortu gastroshize, a prema učestalosti smrtnog ishoda.

#### **4.5 Ocena efikasnosti hirurškog lečenja gastroshize**

Jedan od ciljeva ovog istraživanja je ocena efikasnosti hirurškog lečenja gastroshize primenom dve različite hirurške tehnike. Ocena efikasnosti hirurškog lečenja gastroshize je prikazana preko apsolutnog rizika (AR) učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda za obe grupe kombinovano, uz 95% interval poverenja. Rezultati su prikazani u tabeli 8.

Tabela 8. Apsolutni rizik učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda za obe grupe kombinovano

Komplikacija	Apsolutni rizik	95% CI
Ileus	0.093	0.040 – 0.199
NEC	0.093	0.040 – 0.199
Kompartment sy	0.037	0.010 – 0.125
Smrtni ishod	0.074	0.029 – 0.176

a.s. – aritmetička sredina, sd – standardna devijacija, CI – interval poverenja

Iz tabele 8 se može zaključiti da u studijskom uzorku apsolutni rizik (AR) komplikacije ileus je 9% (u populaciji 4-20%), NEC 9% (populacija 4-20%), kompartment sy 4% (populacija 1-12%) i smrtni ishod 7% (populacija 3-18%), uz 95% CI.

Uzimajući u obzir gornju granicu intervala poverenja učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda, iz tabele 8 vidimo da njihove stope ne prelaze 20% u populaciji dece operisane od gastroshize, sa 95% intervalom poverenja. Možemo zaključiti da je efikasnost primene dve tehnike u lečenju gastroshize jednaka, ali se tehnike razlikuju po stopi učestalosti komplikacija. Stopa učestalosti komplikacije NEC-a je statistički značajno češća (RR 1.31, 95% CI: 1.03-1.52; **p = 0.006**) kod ispitanika lečenih primenom silastične vreće.

## **5. DISKUSIJA**

Značajan rizik morbiditeta i mortaliteta udružen sa gastroshizom, zahteva kritičnu procenu aktuelnih metoda lečenja. Pojedini hirurzi primenjuju primarno manuelno reponiranje eviscerirane viscere kad god je to moguće (120), dok drugi preferiraju rutinsku upotrebu silastične vreće sa silastičnim prstenom (75).

Izbor da li hitna hirurška intervencija, ili postavljanje silastične vreće sa silastičnim prstenom bez anestezije, određeno je u većini slučajeva slobodom odlučivanja hirurga i predstavlja njegov pristrasan izbor (121). Hirurg iskustveno može da identifikuje bolesnike kojima je moguće primarno fascijalno zatvaranje bez većeg rizika razvoja komplikacija povećanog intraabdominalnog pritiska (122, 123).

Ovim istraživanjem želim da poboljšam buduće odluke pri izboru optimalnog pristupa i tehnike lečenja gastroshize, vođena patološkim supstratom.

Optimalan metod reponiranja eviscerirane viscere predstavlja kontroverzu. Mada većina ranih radova dokumentuje bolje ishode primarnog reponiranja eviscerirane viscere i fascijalno zatvaranje defekta u opštoj anesteziji, ove studije su pretrpele kritičke osvrte zbog ozbiljnih intestinalnih oštećenja (124, 125).

Istraživači osamdesetih i devedesetih godina prošlog veka su proučavali fenomen ishemije creva, nastanak kompartment sindroma, kao i značaj povećanog intraabdominalnog pritiska (63, 72).

Lacey i saradnici ukazuju na značaj monitoringa intraperitonealnog pritiska (IPP) merenjem intragastričnog ili intravezikularnog pritiska, a u prevenciji nastanka postoperativnih komplikacija (67). Efikasnost i efektivnost monitoringa IPP ne može se adekvatno oceniti, zbog niske stope primene među hirurzima i pri različitim indikacijama. Pitanje monitoringa IPP je u osnovi eventualnih budućih studija, naročito kod graničnih slučajeva fascijalne tenzije (109).

Prednosti upotrebe silastične vreće sa silastičnim prstenom su lakoća postavljanja, optimalna upotreba u sedaciji i/ili opštoj anesteziji, mogućnost vizualizacije creva, reponiranje creva u trbušnom tempu prilagođenim svakom pojedinačnom bolesniku, redukcija

plućne barotraume, bolja perfuzija i funkcija bubrega. Ove teorijske prednosti prikazane su u mnogim studijama (51, 121).

Značaj primarnog reponiranja eviscerirane viscere i fascijalno zatvaranje defekta u opštoj anesteziji u prva 4 sata života su: eliminacija dalje prolongirane ekspozicije eviscerirane viscere, sprečavanje dalje progresije hipotermije, acidoze, kao i pravovremeno rešavanje udružene anomalije (atrezije) creva (86).

Ross i saradnici u svom istraživanju ukazuju da izbor tehnike lečenja zavisi od patološkog nalaza creva. On naglašava da su 89% gastroshiza sa atrezijom creva lečili primarnom resekcijom i anastomozom creva, što je praćeno manjom stopom incidencije postoperativnih komplikacija (123).

Noviji publikovani radovi prikazuju da uprkos tehnološkom napretku i inovacijama, većina dečijih hirurga preferira kao metod izbora, hirurško primarno reponiranje eviscerirane viscere i fascijalno zatvaranje defekta u opštoj anesteziji (122).

Najozbiljnija životno ugrožavajuća komplikacija primarnog zatvaranja defekta je kompartment sindrom sa ishemijom, nekrozom, perforacijom creva, renalnom i respiratornom insuficijencijom.

Allotey i saradnici ukazuju na značaj prevencije nastanka kompartment sindroma rutinskom upotrebo silastične kese sa silastičnim prstenom (77).

Charlesworth i saradnici u retrospektivnoj komparativnoj studiji prikazuju da upotreba silastične vreće sa silastičnim prstenom je praćena kraćom primenom mehaničke ventilatorne potpore, u odnosu na primarno fascijalno zatvaranje defekta (126).

U svom istraživanju Pastor i saradnici publikuju prospektivnu multicentričnu randomizovanu studiju u kojoj zaključuju da rutinska upotreba silastične vreće sa silastičnim prstenom u odnosu na manuelno reponiranje i fascijalno zatvaranje defekta, nema statističku značajnost razlike, a prema demografskim karakteristikama ispitanika i prema ishodima: dužina primene mehaničke ventilacije, dužina primene TPN, dužini hospitalizacije, stopi učestalosti sepse, stopi incidencije NEC-a (11.1% u silastičnoj kohorti i 3.7% u kohorti primarnog fascijalnog zatvaranja), stopi učestalosti smrtnog ishoda. Uočen je trend kraće primene mehaničke ventilacije u kohorti silastičnog siloa. Pastor zaključuje

da rutinska upotreba silastične vreće sa silastičnim prstenom ima prednost, jer omogućava zatvaranje defekta na planiran način (75).

Bradnock i saradnici u svom istraživanju zaključuju da primena silastične vreće sa silastičnim prstenom je povezana sa 42% reintervencija, povećanim rizikom nastanka ishemije, perforacije, NEC-a i dužim uspostavljanjem punog enteralnog unosa (127).

Ova saznanja potvrđuju i istraživanja Tsai Ming Horng-a i saradnika, koji smatraju da značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta povezan sa gastroschizom, leži u nastanku gangrene, perforacije creva, razvoja NEC-a, nastalih u odloženoj primarnoj metodi zatvaranja defekta (128).

Banyard i saradnici, zaključuju da je možda metod reponiranja od sekundarnog značaja u odnosu na ishode lečenja, a sama brzina reponiranja mora uvek biti vođena patofiziološkim principima (70).

NEC je vodeći faktor morbiditeta i mortaliteta u populaciji gastroshize (129). Novorođenčad sa gastroshizom imaju veći rizik nastanka NEC-a u postoperativnom periodu u 20% slučajeva (110).

U svom istraživanju Harris i saradnici zaključuju da pokrivanje eviscerirane viscere silastičnom vrećom kolerira sa ranijim početkom hranjenja i kraćim uspostavljanjem enteralnog unosa (130).

Eggink i saradnici smatraju da je primarno fascijalno zatvaranje defekta povezano sa boljim ishodima: značajno kraće vreme uspostavljanja enteralnog hranjenja, kraća primena TPN, kraće hospitalno lečenje, sa trendom značajno kraće primene mehaničke ventilacije, a kada se isključe komplikovane forme gastroshize (131).

U istraživanju Eggink-a atrezija creva je bila prisutna kod 5% ispitanika. Odnos primenjenih hirurških tehnika u lečenju gastroshize je 3:2 u korist silastične vreće sa silastičnim prstenom. On navodi 57% stopu incidencije postoperativnih komplikacija, 19% u grupi primarnog fascijalnog zatvanja, 38% u grupi silastične vreće. Najčešća ekstraintestinalna komplikacija je sepsa (21%). Inicijalno mehanička ventilacija nije bila neophodna kod 27% ispitanika grupe silastične vreće. Postoperativne intestinalne komplikacije su bile češće u grupi silastične vreće (50%), u odnosu na grupu primarnog hiruškog fascijalnog zatvaranja (30%), sa statističkom značajnošću razlike. Stopa učestalosti

NEC-a je 9%. Reintervencija je bila neophodna u grupi silastične vreće kod 25% ispitanika, a 10% u grupi primarnog hirurškog fascijalnog zatvaranja. Stopa učestalosti smrtnog ishoda je 8% (131).

Istraživanje Weil-a i saradnika ukazuje na kraću primenu TPN i kraće hospitalno lečenje u grupi primarno fascijalno zatvaranje defekta, ali i statističku značajnost razlike kraće primene mehaničke ventilacije u grupi silastične vreće sa silastičnim prstenom (132).

Allin i saradnici su sistemskim pregledom i meta analizom podataka komparacije ishoda primene dve metode u lečenju gastroshize: primarno fascijalno zatvaranje defekta i primena silastične vreće sa silastičnim prstenom, zaključili da ne postoji statistička značajnost razlike, a prema učestalosti stope smrtnog ishoda (133).

Istraživanje Kunz-a i saradnika pokazuje da je neophodna izrada prospektivnih randomizovanih studija (121). Neophodna je randomizovana kontrolisana studija koja bi obezbedila odluku superiornosti izbora primene primarnog ili primarno odloženog reponiranja viscere, kao i odgovarajućeg pristupa, sa ili bez opšte anestezije.

Direktnom komparacijom ishoda rutinske upotrebe silastične vreće sa silastičnim prstenom i metode primarnog reponiranja eviscerirane viscere i fascijalno zatvaranje defekta u opštoj anesteziji, analizirana je uspešnost lečenja bolesnika sa gastroshizom u Institutu, u periodu od 2002.-2015.godine.

U periodu posmatranja populaciju gastroshize je činilo 65 ispitanika. U ovom istraživanju izvršena je selekcija ispitanika u cilju dobijanja homogenog uzorka istraživanja, a radi adekvatne interpretacije ishoda primene dve različite hirurške tehnike.

Selekcija je ostvarena postavljanjem jasnih inkluzivnih i ekskluzivnih kriterijuma. Na osnovu ekskluzivnog kriterijuma studija se ne odnosi na komplikovanu formu gastroshize. Na visok stepen morbiditeta i mortalitea koji odlikuje komplikovanu formu gastroshize ukazala su i istraživanja Emil i saradnika (134).

Molik komplikovanu formu gastroshize definiše kao udruženost gastroshize sa bar jednim in utero nastalim intestinalnim patološkim stanjem kao što su: komplikovana atrezija (multiple atrezije tankog i debelog creva tip IV; agenezija tankog creva i kolona), ishemija, nekroza, perforacija, volvulus creva (13).

Ovo istraživanje se nije odnosilo na 1 (1/65) ispitanika sa najtežom formom komplikovane gastroshize, vanishing (agenezija srednjeg creva) i na 10 (10/65) ispitanika sa ishemijom, stenozom, nekrozom, perforacijom creva, želuca, nastalih in utero. Hirurško lečenje najtežih formi komplikovanih gastroshiza praćeno je visokom stopom učestalosti smrtnog ishoda i nema statističke značajnosti razlike u primeni strategije primarnog ili primarno odloženog (etapnog) lečenja (134).

U ovom istraživanju stopa učestalosti intestinalne atrezije u populaciji gastroshiza je 7.7% (5/65), što je u skladu sa rezultatima u literaturi (4-18%) (131).

U studijskom uzorku gastroshize stopa učestalosti intestinalne atrezije je 7.4% (4/54). Ispitanici u studijskom uzorku gastroshize sa atrezijom creva ("simple" forma atrezije creva) su: 1 (1/4) bolesnik sa atrezijom kolona tip III; 2 (2/4) bolesnika sa atrezijom ileuma tip IIa i IIb i 1 (1/4) bolesnik sa atrezijom jejunuma tip IIa. Ovi ispitanici su činili HKG i u inicijalnoj operaciji pored primarnog reponiranja i fascijalnog zatvaranja defekta, učinjena je i primarna intestinalna resekcija i anastomoza.

U studijskom uzorku kod 61% (33/54) ispitanika se primenila tehnika primarno reponiranje eviscerirane viscere i fascijalno zatvaranje defekta, a kod 39% (21/54) ispitanika se primenila silastična vreća sa silastičnim prstenom.

Nije zapažena statistička značajnost razlike u demografskim karakteristikama ispitanika. Može se uočiti da postoji predominacija dečaka u obe kohorte (58% vs 52%) i da ispitanici manje telesne mase i gestacione starosti čine HKG ( $2487.9 \text{ g} \pm 590.6 \text{ g}$  vs  $2629 \text{ g} \pm 361.3 \text{ g}$ ;  $p = 0.329$ ), ali bez statističke značajnosti razlike.

Razlog ovakve distribucije ispitanika u hirurškoj kohorti gastroshiza (telesna masa min 1897 g i 35.8 GN) je verovatno što su prisutni i ispitanici sa atrezijom creva i gastroshizom. Oni su u periodu posmatranja, lečeni u jednom aktu kreiranjem crevne resekcije i anastomoze, a potom manuelno reponiranje eviscerirane viscere i primarno fascijalno zatvaranje defekta.

Statistička značajnost razlike postignuta je prema primeni mehaničke ventilacije (**p = 0.004**) čija je primena statistički značajno kraća u SKG. Ova statistička značajnost razlike uslovljena je time da inicijalna primena silastične vreća sa silastičnim prstenom ne zahteva endotrahealnu intubaciju; zahteva minimalnu sedaciju i analgeziju (paracetamol). Sam proces gravitacionog reponiranja traje 5-7 dana i upravo toliko je kraća primena mehaničke ventilacije u SKG [2 (1-30) vs 7 (1-35)]. Kod naših bolesnika primarno odloženo suturiranje paraumbilikalnog defekta je učinjeno u 7. danu života u opštoj anesteziji.

Mnoge studije su pokazale superiornost primene silastične vreće sa silastičnim prstenom u odnosu na primarno hirurško fascijalno zatvaranje defekta, upravo na kraćoj primeni mehaničke ventilacije i prevenciji nastanka plućne barotraume, ranijem uspostavljanju enteralne ishrane (73, 78, 79).

Owen i saradnici su prikazali u komparativnoj studiji serije slučaja bolesnika statističku značajnost razlike primene manje dana mehaničke ventilacije u grupi silastične vreće sa silastičnim prstenom (79).

Minkes i saradnici zapažaju u rezultatima kohortne komparativne studije serije slučaja bolesnika, kraće vreme primene mehaničke ventilacije, kraće vreme početka enteralne ishrane, kraće vreme hospitalizacije, nižu stopu incidencije NEC-a i sepse, u kohorti rutinske upotrebe silastične vreće (73).

Schlatter i saradnici su ustanovili da rutinska upotreba silastične vreće sa silastičnim prstenom prevenira ranu zavisnost od respiratora. Oni su objavili da nije bilo eritema i vaskularne kompromitacije prednjeg trbušnog zida u grupi bolesnika sa silastičnom vrećom (78).

U mnogim istraživanjima sepsa se navodi kao vodeći faktor morbiditeta i mortaliteta. U ovom istraživanju stopa učestalosti sepse u studijskom uzorku je 42.5% (23/54). U HKG stopa učestalosti sepse je 48% (16/33) a u SKG 33% (7/21); bez statističke značajnosti razlike ( $p = 0.398$ ).

Pastor u svom istraživanju navodi stopu učestalosti sepse od 26% u kohorti silastične vreće i 22% u kohorti primarno fascijalno zatvaranje (75).

Eggink navodi sepsu kao najčešću ekstraintestinalnu komplikaciju lečenja gastroshize. U njegovom istraživanju stopa učestalosti sepse je 21% (131).

Schmidt i saradnici iznose podatak da je stopa učestalosti sepse 43% u kohorti silastičnog siloa i 54% u kohorti primarno fascijalno zatvaranje (135)

U evaluaciji efekta uticaja metode lečenja na stopu učestalosti sepse, u ovom istraživanju uočava se značaj ranog enteralnog unosa. Primećeno je smanjenje stope učestalosti sepse kod bolesnika koji su ranije započeli enteralnu ishranu (prvih 10 dana života), u odnosu na kasniju enteralnu ishranu, posle 10. postoperativnog dana. U SKG ispitanici su pokazali trend ranijeg enteralnog unosa, nego ispitanici HKG. U tom smislu, bolesnici sa silastičnom vrećom ispoljavaju trend manje stope učestalosti sepse.

Takođe, veća stopa učestalosti infekcije preko centralne vene, primećena je kod bolesnika kod kojih je primenjen metod primarno fascijalno zatvaranje defekta. Oni kasnije započinju enteralnu ishranu, imaju dužu primenu totalne parenteralne ishrane i vremenski 1.5 puta duže plasiranu centralnu venu. Bez statističke značajnosti razlike ovo zapažanje je potvrdio i Jensen sa saradnicima u svom radu (44).

U ovom istraživanju zapaža se da je primena TPN bila duža u hirurškoj kohorti [12 (3-86) vs 11 (0-56) dana], u odnosu na silastičnu kohortu, ali bez statističke značajnosti razlike ( $p = 0.439$ ).

U svom radu Pastor navodi kraću primenu TPN u hirurškoj kohorti ispitanika ( $33 \pm 27$  vs  $38.8 \pm 33$ ) (75). Schmidt takođe navodi kraću primenu TPN u hirurškoj kohorti ( $25.7 \pm 3.4$  vs  $31 \pm 6.2$ ) (135).

Dužina primene TPN uslovljena je vremenom uspostavljanja punog enteralnog unosa. U HKG je kasnije uspostavljen pun enteralni unos, duža je primena TPN, prisutna je veća

stopa učestalosti sepse i duža hospitalizacija u Odeljenju intenzivne nege i terapije, ali bez statističke značajnosti razlike.

Ekskluzijom bolesnika iz HKG sa atrezijom creva i gastroshizom, ova uočena razlika između HKG i SKG a prema dužini primene TPN, stopi učestalosti sepse i trajanju hospitalizacije bi bila veća i statistički značajnija.

U studijskom uzorku 24% (13/54) ispitanika je imalo reintrevenciju. U HKG stopa učestalosti reintervencije je 15% (5/33), a stopa učestalosti vise ponovljenih reintervencija (2-5) je 9% (3/33).

U HKG jedna reintervencija je bila kod 2 (2/5) ispitanika zbog nastalog kompartment sindroma. Razvoj kompartment sindroma (posle 24h i 36h), sa posledičnim multiplim crevnim perforacijama, renalnom i kardiopulmonalnom insuficijencijom, objašnjava prisutna granična fascijalna tenzija i abdominovisceralna disproporcija. Relaparotomija (višestruke resekcije i otvaranje stome) nije dovela do zadovoljavajućeg efekta; nastupio je smrtni ishod.

Monitoring IPP kod graničnih slučaja fascijalne tenzije i relativne abdominovisceralne disproporcije mogao bi da doprinese odluci izbora inicijalnog načina hirurškog lečenja. Ali zbog niske stope primene među hirurzima Instituta i u različitim indikacijama, monitoring IPP se ne bi mogao oceniti adekvatno u ovom istraživanju.

Jedna reintervencija u HKG je bila i kod 3 (3/5) ispitanika zbog adhezivnog ileusa tri, pet i devet meseci nakon prve operacije (učinjena je relaparotomija i adhezioliza).

Ispitanici sa više ponovljenih (2-5) reintervencija u HKG su: 2 (2/3) ispitanika sa gastroshizom i atrezijom ileuma i 1 (1/3) ispitanik sa atrezijom jejunuma i gastroshizom. Oni su imali više ponovljenih reintervencija (5, 3 i 2), zbog nastalih komplikacija: sepsa, disruptcija anastomoze, otvaranje ileostome, zatvaranje ileostome, adhezivni ileus.

Svi bolesnici sa atrezijom creva i gastroshizom su posle teškog i zahtevnog hirurškog lečenja i duge hospitalizacije (max do 174 dana) otišli kući (2 bolesnika), ili nastavili

hospitalizaciju u Odeljenju pedijatrijske intenzivne terapije, zbog sindroma kratkog creva (2 bolesnika). Bolesnik sa atrezijom kolona i gastroshizom nije imao reintervencije.

U istraživanju ishoda komplikacija primene dve različite hirurške tehnike, postoperativna intestinalna opstrukcija (ileus) bila je prisutna kod 15% (5/33) ispitanika HKG, ali bez statističke značajnosti razlike u odnosu na SKG (RR 0.85, 95% CI: 0.73 - 0.98, p = 0.093). Uočen je veći rizik nastanka intestinalne opstrukcije kod bolesnika lečenih primarnim hirurškim fascijalnim zatvaranjem defekta. U SKG nije bila prisutna komplikacija ileus.

Za gastroshizu je karakteristično odloženo uspostavljanje punog enteralnog unosa i pasaže creva, razvijanje sindroma pseudoopstrukcije, a zbog duže ili kraće izloženosti creva dejstvu amnionske tečnosti i posledično nastalog izraženog edema zida. To je osnovni razlog odloženog uspostavljanja pune enteralne funkcije, duže primene TPN. Pseudoopstrukcija može da progredira i do ileusa.

Ispitanici SKG su ranije počeli sa enteralnim unosom što je u ovom istraživanju dalo kao rezultat da pseudoopstrukcija nije progredirala do kompletne intestinalne opstrukcije u SKG.

Curry i saradnici su proučavali prednost upotrebe Eritromicina u prokinetičkim dozama (3 mg/kg, 4x dnevno), u cilju lečenja pseudoopstrukcije. Zaključili su da primena Eritromicina nema prednost u uspostavljanju enteralne funkcije (136).

Kod 3 (3/5) bolesnika HKG pseudoopstrukcija i nemogućnost uspostavljanja enteralnog unosa je progredirala do dilatacije crevnih vijuga, staze crevnog sadržaja, porasta bakterija, stvaranja priraslica i adhezivnog ileusa, razvoja infekcije i sepse. Kod ovih bolesnika relaparotomija i adhezioliza je učinjena tri, pet i devet meseci posle inicijalnog hirurškog lečenja. Nakon ove hirurške procedure uspostavila se zadovoljavajuća enteralna pasaža.

Dva bolesnika (2/5) sa atrezijom ileuma i gastroshizom su imala više ponovljenih relaparotomija (3 i 5), zbog nastalih komplikacija: disruptije anastomoze, otvaranje ileostome, zatvaranje ileostome. Kod ovih bolesnika učinjena je i adhezioliza zbog razvijenog adhezivnog ileusa.

Postavlja se pitanje hirurškog rešavanja malrotacije (nonrotacije) creva koja je u osnovi patoanatomije gastroshize. Kod ovih bolesnika zbog izražene tendencije stvaranja priraslica mogućnost nastanka volvulusa creva je mali.

Ne iznenađuje veći procenat prisustva sepse (48%), duža primena TPN (maks. 86 dana) i ventilatorne potpore disanja (maks. do 35 dana, uz prisutnu statističku značajnost razlike), duža hospitalizacija u Odeljenju intenzivne terapije (maks. do 149 dana) i duža ukupna hospitalizacija (maks. do 174 dana) u HKG, ali bez statističke značajnosti razlike (sem ventilatorne potpore disanja). Ispitanici hirurške kohorte gastroshiza čine i bolesnici sa atrezijom creva, kompleksnijim oblikom patofiziološkog dešavanja, težim kliničkim tokom bolesti i većom stopom komorbiditeta.

Uočava se da bi bio izraženiji trend manje stope učestalosti sepse, komplikacije ileusa, reintervencija, manje dana primene TPN, ventilatorne potpore disanja, kraće dužine hospitalizacije, da su bolesnici sa atrezijom creva isključeni iz HKG.

Bila bi veća statistička značajnost razlike i da su se ispitanici iz SKG kod kojih su se javile komplikacije hipoksije, ishemije creva, razvoja NEC-a, smatrani kao pripadnici hirurške kohorte bolesnika (HKG). Nastanak komplikacija zahteva da se ovi bolesnici SKG intubiraju, prevedu u operacionu salu, učini laparotomiju.

Međutim, izučavanje ishoda hirurškog lečenja gastroshize primenom dve različite tehnike i pristupa, od izuzetnog je značaja (46-48) i zahteva kritičnu procenu aktuelnih važećih metoda lečenja.

Lee i saradnici, publikuju da način porođaja, pristup pri zatvaranju gastroshiznog defekta, telesna masa i gestaciona starost, prisustvo intestinalne atrezije, nisu u korelaciji sa preživljavanjem bolesnika sa gastroshizom. Razvoj NEC-a, prisustvo komplikovane forme gastroshize, kao i način zatvaranja defekta, povezani su sa povećanjem rizika mortaliteta u populaciji gastroshize (117).

U ovom istraživanju ishoda primene dve različite tehnike, uočeno je da je učestalost nastanka NEC-a statistički značajno češća komplikacija kod ispitanika SKG. Stopa

učestalosti komplikacije NEC je 24% (5/21) kod ispitanika SKG, a NEC nije evidentiran kod ispitanika u HKG. Apsolutni rizik nastanka komplikacije NEC u studijskom uzorku je 24%, povezan sa tehnikom primene silastične vreće (u populaciji AR je 11-45%). Rizik nastanka NEC-a je 1.31 puta veći u SKG, u odnosu na HKG, sa 95% intervalom poverenja (RR 1.31, 95% CI: 1.03-1.52, **p = 0.006**).

Nekrotizirajući enetrokolitis novorođenčeta (NEC) je stečeno, teško oboljenje nedovoljno razjašnjene etiologije, u čijoj osnovi leži hipoksija gastrointestinalnog trakta, koja dovodi do različitog stepena mukozne i transmuralne nekroze (111).

Oko 30. nedelje gestacije nivo proteina, feritina, mononuklearnih ćelija je povećan u amnionskoj tečnosti, a zid evisceriranog fetalnog creva je permeabilan za makromolekule i patogene ćelije, koje dovode do disruptije mukozne barijere. Prevremena ruptura amniona, perinatalna inflamatorna reakcija i naknadna patogena translokacija, nastanak intestinalne ishemije, su predilekcioni faktori nastanka NEC-a kod novorođenčadi sa gastroshizom (110).

Patogeneza NEC-a nije u potpunosti razjašnjena. Oštećenje mukoze je posledica smanjenja perfuzije, hipoksije, ishemije i bakterijske invazije. NEC je rezultat interakcije jednog, ili kombinacije više faktora rizika različitog stepena ekspresije i vulnerabilnog domaćina (114).

Učestalost komplikacije NEC statistički je značajno češća kod ispitanika SKG. Očigledno da je primena silastične vreće bila indikovana prisutnom abdominovisceralnom disproporcijom, a u smislu prevencije nastanka abdominalne hipertenzije i razvoja sekundarnog abdominalnog kompartmenta. Tehničke komplikacije pri reviziji položaja silastične vreće i dodatno pogoršanje vaskularizacije, uz prisutnu perinatalnu asfiksiju, sepsu, naknadnu patogenu translokaciju, su predilekcioni faktori nastanka NEC-a u SKG. Očigledno da kod ispitanika HKG nije bila u istom stepenu izražena perinatalna asfiksija, hipoksija gastrointestinalnog trakta, prisutna perinatalna sepsa, a i kasnije su počeli sa enteralnim unosom, što je u ovom istraživanju dalo kao rezultat da NEC nije bio prisutan

kod ispitanika HKG. Ispitanici SKG su ranije počeli sa enteralnim unosom u odnosu na HKG (3.-4. dan života).

Kod 5 (5/21) bolesnika primenili smo reviziju položaja silastične vreće, zbog njenog izmeštanja. Prisutan veći silazni mehanički pritisak, pri gravitacionom reponiranju (od 3-6. dana života), doveo je do izmeštanja silastične vreće. Revizija položaja silastične vreće kod jednog bolesnika dovelo je do iznenadnog dodatnog kompromitovanja vaskularizacije mezenterijuma i zida creva (prisutan efekat „levka“). To je uslovilo dodatnu hipoperfuziju creva, pogoršanje ishemije, povećanje volumenske nadoknade (zbog imflamatorne reakcije creva) i nastanak multiplih perforacija tankog i debelog creva. Kod drugog bolesnika je došlo do ishemije i multiplih perforacija ileuma. I pored multiplih relaparotomija (3 i 5), resekcija, kreiranja entero stoma, kod 1. i 2. bolesnika nastupio je smrtni ishod.

Kod trećeg bolesnika gde je primenjena revizija položaja silastične vreće nastala je perforacija jejunuma. Mesto perforacije je suturirano, a kod četvrtog bolesnika su nađene dve perforacije ileuma, te je usledila resekcija, kreiranje ileostome, a potom u drugoj operaciji ileorafija. Kod petog bolesnika gde je primenjena revizija položaja silastične vreće nastala je ishemija, nekroza i prisutan subserozni gas na kolonu. Kod ovog bolesnika učinjena je resekcija, ileostoma, pa potom nakon 12 nedelja ileokolorafija. Ovaj bolesnik je posle druge relaparotomije uspostavio urednu pasažu creva i zadovoljavajući enteralni unos.

Ovim istraživanjem je dokazano da ne postoji statistička značajnost razlike, a prema varijabli reintervencije (karakteristika gastroshize i intervencije) u studijskom uzorku gastroshize (HKG 24% vs 24%SKG). Ovo nam pokazuje na visoku stopu komorbiditeta koja prati gastroshizu i na visoke troškove lečenja.

Veći procenat ponovljenih relaparotomija (od 2-5) u SKG [19% (4/21) vs 9% (3/33)], u odnosu na HKG, upućuje i na uvećanje troškova lečenja SKG. Ova tvrdnja nema statističku značajnost razlike ( $p = 0.915$ ).

Pastor u svom istraživanju navodi 6 reintervencije kod 1 bolesnika u kohorti silastične vreće, zbog masivne ishemije i perforacije tankog i debelog creva, a nakon nastalog NEC-a. To je uslovilo nastanak sindroma ultrakratkog creva. U kohorti primarno fascijalno zatvaranje navodi kod 1 bolesnika 5 reintervencija zbog masivne ishemije tankog creva ( $>50\%$ ) 31 h nakon primene metode primarno fascijalno zatvaranje defekta i razvijenog kompartment sindroma. Nakon završenog hirurškog lečenja prisutan je sindrom ultrakratkog creva (75).

Eggin navodi da su sve komplikovane gastroshize inicijalno lečene primenom silastične vreće; 50%.bolesnika je zahtevalo reintervenciju u grupi silastične vreće, a 19% u grupi primarno hirurško fascijalno zatvaranje defekta; 25% bolesnika je zahtevalo reviziju položaja silastične vreće (131).

Istraživanje Karna Murthy i saradnika, potvrđuje veću učestalost komplikacije NEC-a u grupi bolesnika lečenih silastičnom vrećom [RR 1.99, 95% CI: (1.71–2.32)]. Nije evidentiran kompartment sindrom u ovoj multicentričnoj kohortnoj studiji (129).

U toku primene silastične vreće sa silastičnim prstenom, Ryckman i saradnici su publikovali dva slučaja bolesnika sa ishemičnim komplikacijama. U trećem danu posle aplikacije silastične vreće nastupila je ishemija, koja je uslovila neophodnost resekcije i nastanak sindroma kratkog creva (137).

Lobo i saradnici, u svom istraživanju ukazuju na nekoliko problema koji su bili prisutni u silastičnoj grupi: 15% (4/27) ispitanika je zahtevalo promenu položaja silastične kese; 44% (12/27) inicijalnu inciziju fascijalnog defekta; 3/27 ispitanika je razvilo ishemične komplikacije zbog crevne vaskularne insuficijencije na nivou trbušnog zida. Ove specifične tehničke komplikacije koje vode do pogoršanja crevne hipoksije i razvoja NEC-a, pokazuju na neophodnost izrade prospektivne randomizovane studije koja bi obezbedila kriterijum izbora, jasnu indikaciju upotrebe silastične vreće (17).

Ovim istraživanjem se potvrđuje da je primarno odloženo zatvaranje defekta povezano sa većim rizikom nastanka NEC-a, a nezavisno od karakteristika bolesnika. Takođe, rezultat

ovog istraživanja sugeriše da bolesnici operisani primarnim reponiranjem eviscerirane viscere i fascijalnim zatvaranjem defekta mogu imati bolje ishode, jer su izbegli rizik nastanka NEC-a.

Izbor da li hitna hirurška intervencija, ili postavljanje silastične vreće sa silastičnim prstenom bez anestezije, određeno je u većini slučajeva slobodom odlučivanja hirurga i predstavlja njegov pristrasni izbor (121). Ovakav rezultat podržava sumnju, ali ne dokazuje, da je postojala heterogenost među hirurzima koji su učestvovali u lečenju ovih bolesnika. Ovim se može ukazati na značaj optimalnog izbora bolesnika za određenu vrstu operativne tehnike.

U ovom istraživanju učestalost smrtnog ishoda je bila nešto veća u SKG (9%) u odnosu na HKG (6%), ali bez statističke značajnosti razlike (RR 1.04, 95% CI: 0.88-1.22, p = 0.638)

Kod 9% (2/21) ispitanika SKG gde je nastupio smrtni ishod, revizija položaja silastične vreće sa silastičnim prstenom, od 3-6 dana života dovela je do pogoršanja crevne hipoksije i ishemije creva, a uz perinatalnu asfiksiju i sepsu, uzrokovala razvoj komplikovane forme NEC-a. Nastupile su multiple perforacije tankog i debelog creva, nastala je fulminantna forma NEC-a.

Kod 6% (2/33) ispitanika HKG kod kojih se razvio kompartment sindrom sa renalnom, kardiopulmonalnom insuficijencijom i multiplim crevnim perforacijama, relaparotomija (resekcija i otvaranje enterostome) nakon 24h i 36h, nije doprinela stabilizaciji opštег stanja i nastupio je smrtni ishod.

Savremeni hirurški pristup u lečenju gastroshize, praćen tehnološkim inovacijama i razvojem neonatalne intenzivne nege i terapije, doprineo je značajnom smanjenju stope morbiditeta i mortaliteta. Prema podacima iz literature stopa učestalosti smrtnog ishoda je 5-10% (45).

U ovom istraživanju apsolutni rizik smrtnog ishoda u HKG je 6%, uz 95% interval poverenja [AR 0.06, 95% CI: (0.02 – 0.20)], a u SKG 9%, uz 95% interval poverenja [AR

0.09, 95% CI: (0.03 – 0.29)]. Apsolutni rizik (AR) smrtnog ishoda u studijskom uzorku gastroshize je 7%, uz 95% interval poverenja [AR 0.074, 95% CI: (0.029 – 0.176)].

Ocena efikasnosti hirurškog lečenja gastroshize, u ovom istraživanju je prikazana preko apsolutnog (AR) rizika učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda za obe grupe kombinovano uz 95% interval poverenja. U studijskom uzorku apsolutni rizik (AR), komplikacije ileus je 9% (u populaciji 4-20%), NEC-a 9% (u populaciji 4-20%), kompartment sy 4% (u populaciji 1-12%) i smrtnog ishoda je 7% (populacija 3-18%) uz 95% interval poverenja.

Uzimajući u obzir gornju granicu intervala poverenja, stope učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda, ne prelaze 20% u populaciji dece operisane od gastroshize. Može se zaključiti da je učestalost komplikacija srednje visoka, a što je u skladu sa podacima iz literature (138).

U ovom istraživanju uzorak je mali, pa samo istraživanje nema veliku statističku snagu. Veličina uzorka je određena time da je gastroshiza retka kongenitalna bolest sa incidencijom 4-5:10000 (1). Međutim i druge studije publikovane u visoko rangiranim časopisima imaju sličnu veličinu uzorka (121). Samo istraživanje i pored toga što nema veliku statističku snagu, zajedno sa drugim malim studijama sa istim ciljem, potencijalno može biti uključeno u budući sistemski pregled sa metaanalizom, čime se povećava statistička snaga istraživanja. To bi predstavljalo značajan naučni doprinos u ovom području neonatalne hirurgije.

Uspešno lečenje gastroshize u prvom pokušaju, primenom optimalnog pristupa i metode prilagođene svakom pojedinačnom bolesniku, uz poboljšanje ishoda lečenja, individualno podstiče hirurge da nastave svoj rad sa najvišom stopom uspeha.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta povezan sa gastroshizom leži u nastanku ishemije, perforacije creva, sepse, razvoja kompartment sindroma i NEC-a. Nekrotizirajući enterokolitis je vodeći faktor morbiditeta i mortaliteta sa apsolutnim rizikom (AR 0.093, 95% CI: 0.040-0.199; **p = 0.006**) nastanka u populaciji gastroshize od 4-20%. U studijskom uzorku apsolutni rizik (AR) NEC-a je 9%. Najčešća ekstraintestinalna komplikacija je sepsa. Visoka stopa komorbiditeta koja prati gastroshizu ukazuje i na visoke troškove lečenja.
2. U prevenciji nastanka kompartment sindroma, ukazuje se na značaj monitoringa intraperitonealnog pritiska (IPP). Efikasnost i efektivnost monitoringa IPP može biti cilj budućih istraživanja, naročito kod prisutne granične fascijalne tenzije.
3. Primena silastične vreće je indikovana kod prisutnog peel-a i abdominovisceralne disproporcije, a u smislu prevencije nastanka abdominalne hipertenzije i razvoja sekundarnog abdominalnog kompartment sy.
4. Primena silastične vreće sa silastičnim prstenom je praćena kraćom primenom mehaničke ventilatorne potpore (**p = 0.004**), a u odnosu na primarno fascijalno zatvaranje defekta
5. Vaskularna insuficijencija creva na nivou trbušnog zida, uz prisutnu perinatalnu sepsu i asfiksiju, uslovljavaju nastanak crevne ishemije i nastanak NEC-a. Tehničke komplikacije pri reviziji položaja silastične vreće i dodatno pogoršanje vaskularizacije, uz prisutnu perinatalnu asfiksiju, sepsu, naknadnu patogenu translokaciju, su predilekcioni faktori nastanka NEC-a u SKG.
6. Kroz istraživanje ishoda primene dve različite tehnike i pristupa, a uz kritičnu procenu aktuelnih metoda lečenja, može se zaključiti da tehnika gravitacionog reponiranja evisceriranih organa i primena silastične vreće sa silastičnim prstenom i tehnika primarnog manuelnog reponiranja i fascijalnog zatvaranje defekta u opštoj anesteziji, nemaju istu učestalost komplikacija i smrtnog ishoda. NEC je statistički značajno češća komplikacija (RR 1.31, 95% CI: 1.03-1.52; **p = 0.006**) kod ispitanika lečenih primenom silastične vreće.

7. Ukazuje se na neophodnost izrade prospektivne randomizovane studije, koja bi obezbedila kriterijum izbora, jasnu indikaciju upotrebe silastične vreće sa silastičnim prstenom.
8. Ovim istraživanjem ukazuje se na značaj optimalnog izbora bolesnika za određenu vrstu operativne tehnike, a izbor tehnike lečenja zavisi od patološkog supstrata.
9. Direktnim poređenjem ishoda primene dve različite tehnike i pristupa u lečenju gastroshize, a uz kritičnu procenu aktuelnih metoda lečenja, preko apsolutnog i relativnog rizika učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda, data je ocena efikasnosti hirurškog lečenja u populaciji dece operisane od gastroshize. Apsolutni rizik učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda za obe grupe kombinovano ne prelazi 20% u populaciji dece operisane od gastroshize.

## **7. LITERATURA**

1. Klein MD. Congenital defects of the abdominal wall. In: Grosfeld JL, O'Neill JA, Fonkalsrud EW, Coran AG, editors. *Pediatric Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 1157-1171.
2. Bruch SW, Langer JC. Omphalocele and gastroschisis. In: Prem Puri, editor. *Newborn surgery*. 3 th ed. London: Arnold; 2010. p. 605-611.
3. Yoshioka H. Two cases of left sided gastroschisis. *Pediatr Surg Int* 2004; 20:472.
4. Shaw A. The myth of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1975; 10:235-244.
5. Duhamel B. Embryology of exomphalos and allied malformations. *Arch Dis Child* 1963; 38:142.
6. De Vries P. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg* 1980; 15:245.
7. Hoyme HE. Gastroschisis: abdominal wall disruption secondary to early gestational interruption of the omphalomesenteric artery. *Seminars in Perinatology* 1983; 7:294.
8. Irving I. Umbilical abnormalities. In: Rickham P, Lister J, editors. *Neonatal surgery*. 2nd ed. London: Butterworths; 1978. p. 309.
9. Duhamel B. Morphogenese pathologique. 1st ed. Paris: Masson & Cie; 1966. p. 90.
10. Moore TC, Stokes GE. Gastroschisis. *Surgery* 1953; 33:112-115.
11. Moore TC. Gastroschisis and omphalocele: Clinical differences. *Surgery* 1977; 82:561.
12. Waldhausen JH. Surgical management of gastroschisis. *NeoReviews* 2005; 6 (11):500.
13. Molik KA, Gingalewski CA, West KW, et al. Gastroschisis: a plea for risk categorization. *J Pediatr Surg* 2001; 36:51-5.
14. Arnold MA, Chang DC, Nabaweesi R, et al. Risk stratification of 4344 patients with gastroschisis into simple and complex categories. *J Pediatr Surg* 2007; 42:1520-5.

- 15.** Abdulah F, Arnold MA, Nabaweesi R, et al. Gastroschisis in the United States 1988-2003: analysis and risk categorization of 4344 patients. *J Perinatol*. 2007; 27: 50-5.
- 16.** Caniano DA, Brikaw B, Ginn-Pease ME. An individualized approach to the management of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1990; 25:297-300.
- 17.** Lobo JD, Kim AC, Davis RP et al. No free ride? The hidden costs of delayed operative management using a spring-loaded silo for gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2010; 45:1426-1432.
- 18.** Houben C, Davenport M, Ade-Ajai N, Flack N, Patel S. Closing gastroschisis: diagnosis, management, and outcomes. *Pediatr Surg* 2009; 44 (2):43-7.
- 19.** Kumar T, Vaughan R, Polak M. A proposed classification for the spectrum of vanishing gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg* 2013; 23 (1):72-5.
- 20.** Kilic N. Oromandibular, limb hypogenesis and gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2001; 36 (7):15.
- 21.** Morris SG. Gastroschisis and total intestinal atresia. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8 (2):105.
- 22.** Hipolito R. Gastroschisis and Hirschsprung's disease: a rare combination. *J Pediatr Surg* 2001; 36:638.
- 23.** Solans CV. Chylous ascites associated with gastroschisis. *Clin Pediatr (Phila)* 1996; 35 (8):415.
- 24.** Jamzadeh AE, Reiffel AJ, Kovanlikaya A, Spigland N. Concurrent hypertrophic pyloric stenosis and gastroschisis: An unusual presentation of a rare association. *J Ped Surg Case Reports* 1 2013; 2018-19.
- 25.** Marinović VM, Lukač M, Miković Ž, Grujić B, Stojanović A, Sabbagh D, Samardžija G. Gastroschisis with gastric perforation and jejunal stenosis: A rare association of anomalies. *Ann Ital Chir* 2016; 87:263-7.
- 26.** Olguner M. The effects of intraamniotic human neonatal urine and meconium on the intestines of the chick embryo with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2000; 35 (3):458.

- 27.** Waldhausen JH. Surgical management of gastroschisis. *NeoReviews* 2005; 6 (11):500.
- 28.** Yang CY, Lien R, Fu RH, et al. Prognostic factors and concomitant anomalies in neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* 2015; 50 (8):1278-82.
- 29.** Grant NH, Dorling J, Thornton JG. Early birth for babies with gastroschisis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6) CD009394.
- 30.** Chalubinski K, Deutinget J, Bernaschek G. Meconium peritonitis: extrusion of meconium and different sonographical appearances in relation to the stage of the disease. *Prenatal Diagn* 1992; 12:631-636.
- 31.** Langer JC, Longaker MT, Crombleholme TM, et al. Etiology of intestinal damage in gastroschisis. Effects of amniotic fluid exposure and bowel constriction in a fetal lamb model. *J Pediatr Surg* 1989; 24:992-997.
- 32.** Tatekawa Y, Muraji T, Imai Y, et al. The mechanism of focal intestinal perforations in neonates with low birthweight. *Pediatr Surg Int* 1999; 15:549-552.
- 33.** Grundi H, Anderson RL, Filly RA, et al. Gastroschisis: prenatal diagnosis and management. *Fetal Ther* 1987; 2:144-147.
- 34.** Haberman S, Burgess T, Klass L, et al. Acute bowel perforation in a fetus with gastroschisis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:542-544.
- 35.** Tseng JJ, Chou MM. In utero diagnosis of fetal gastroschisis with eviscerated gastric perforation. *Prenatal Diagn* 2002; 22:163-4.
- 36.** Langer JC, Khanna J, Caco C, et al. Prenatal diagnosis of gastroschisis: development of objective sonographic criteria for predicting outcome. *Obstet Gynecol* 1993; 81:53-56.
- 37.** Carnaghan H, Pereira S, James PC, et al. Is early delivery beneficial in gastroschisis? *J Pediatr Surg* 2014; 49:928-933.
- 38.** Nick AM., Bruner JP, Moses R. et al. Second-trimester intra-abdominal bowel dilatation in fetuses with gastroschisis predicts neonatal bowel atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:821-825.
- 39.** Moir CR, Ramsey PS, Ogburn PL et al. A prospective trial of elective preterm delivery for fetal gastroschisis. *Am J Perinatol* 2004; 21:289-294.

- 40.** Overcash RT, DeUgarte DA, Stephenson ML. Factor associated with gastroschisis outcomes. *Obstet Gynecol* 2014; 124 (3):551-7.
- 41.** Bond DM, Gordon A, Hyett J, et al. Planned early delivery versus expectant management of the term suspected compromised baby for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 24:11.
- 42.** Sakala EP, Erhard LN, White JJ. Elective cesarean section improves outcomes of neonates with gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 (4):1050-3.
- 43.** Friedman AM, Ananth CV, Siddiq Z, et al. Gastroschisis: epidemiology and mode of delivery; 2005-2013. *Am J Obstet Gynecol* 2016. (epub ahead of print).
- 44.** Jansen LA, Safavi A, Lin Yi et al. Preclosure fluid resuscitation influences outcome in gastroschisis. *Amer J Perinatol* 2012; 29 (4):307-312.
- 45.** Safavi A, Skarsgard ED. Advances in the surgical treatment of gastroschisis. *Surg Technol* 2015; 26:37-41.
- 46.** Calder J. Two examples of children with preternatural formation of the guts. In: *Medical Essay and observations*. Edinburgh: 1733.
- 47.** Fear W. *Br Med J*. 1878; 2:518-520.
- 48.** Watkins DE. Gastroschisis. *Va Med*. 1943; 70:42-45.
- 49.** Izant RJ, Brown F, Rothman BF. Current embryology and treatment of gastroschisis and omphalocele. *Arch Surg* 1966; 93:49-58.
- 50.** Meltzer A. Huge omphalocele ruptured in utero. *Jama* 1956; 160:656-61.
- 51.** Buchanon RW, Cain WL. A case of complete omphalocele. *Ann Surg* 1943; 143:552-57.
- 52.** Kleinhaus S, Kaufer N, Boley SJ. Partial hepatectomy in omphalocele repair. *Surgery* 1981; 64:484-490.
- 53.** Schuster SR. A new method for staged repair of large omphaloceles. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 125:837-845.
- 54.** Gilbert MG. Staged surgical repair of large omphaloceles and gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1968; 3:702-10.
- 55.** Allen RG, Wrenn EL. Silon as a sac in the treatment of omphalocele and gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1969; 4:3-12.

- 56.** Sawin R, Glick P, Schaller R, Hatch E, Hall D, Hicks L. Gastroschisis wringer clamp: a safe, simplified method for delayed primary closure. *J Pediatr Surg* 1992; 27 (10):1346-48.
- 57.** Fear W. *Br Med J* 1878; 2:518-20.
- 58.** Živković SM. Neonatalna Hirurgija. 1st ed. Vrnjačka Banja: Interklima Grafika; 2008. p. 338-52.
- 59.** Yaster M, Buck JR, Dudgeon DL, et al. Hemodynamic effects of primary closure of omphalocele/gastroschisis in human newborns. *Anesthesia* 1988; 69:84-88.
- 60.** Nakayama DK, Mutich R, Motoyama EK. Pulmonary dysfunction after primary closure of an abdominal wall defect and its improvement with bronchodilators. *Pediatr Pulm* 1992; 12:174-80.
- 61.** Sauter ER, Falterman KW, Arensman RM. Is primary closure of gastroschisis and omphalocele always the best operation? *Am Surg* 1991; 57:142-44.
- 62.** Fonkalsrud EW, Smith MD, Shaw KS, et al. Selective management of gastroschisis according to the degree of visceroabdominal disproportion. *Ann Surg* 1993; 218:742-47.
- 63.** Ein SH, Rubin SZ. Gastroschisis: primary closure or Silon pouch. *J Pediatr Surg* 1989; 15:549-52.
- 64.** Cooper A, Floyd TF, Ross AJ et al. Morbidity and mortality of short-bowel syndrome acquired in infancy: an update. *J Pediatr Surg* 1984; 19 (6):711-8.
- 65.** Richards WO, Scovill W, Shin B. Acute renal failure associated with increased abdominal pressure. *Ann Surg* 1983; 197:183-187.
- 66.** Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 1984; 199:28-30.
- 67.** Lacey SR, Carris LA, Beyer III AJ, et al. Bladder pressure monitoring significantly enhances care of infants with abdominal wall defects: a prospective clinical study. *J Pediatr Surg* 1993; 28:1370-4.
- 68.** Wesley JR, Drongowski R, Coran AG. Intragastric pressure measurement: a guide for reduction and closure of the silastic chimney in omphalocele and gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1981; 16:264-270.

- 69.** Yaster M, Scherer TL, Stone MM, et al. Prediction of successful primary closure of congenital abdominal wall defects using intraoperative measurements. *J Pediatr Surg* 1989; 12:17-20.
- 70.** Banyard D, Ramones T, Phillips SE, et al. Method to our madness: an 18-year retrospective analysis on gastroschisis closure. *J Pediatr Surg* 2010; 45 (3):579-84.
- 71.** David AL, Tan A, Curry J. Gastroschisis sonographic diagnosis, associations, management and outcome. *Perinat Diagn* 2008; 28:633-44.
- 72.** Fischer JD, Chun K, Moores DC, Andrews HG. Gastroschisis: a simple technique for staged silo closure. *J Pediatr Surg* 1995; 30 (8):1169-71.
- 73.** Minkes RK, Langer JC, Mazziotti MV, et al. Routine insertion of a Silastic spring-loaded silo for infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2000; 35:843-46.
- 74.** Bhatnagar V, Das K, Agarwala S, et al. Silo construction from a sterile adhesive film and polypropylene mesh in the repair of gastroschisis and omphalocele. *Pediatr Surg Int* 2001; 17:356-358.
- 75.** Pastor AC, Phillips JD, Fenton SJ, et al. Routine use of a Silastic spring-loaded silo for infants with gastroschisis: a multicenter randomized controlled trial. *J Pediatr Surg* 2008; 43:1807-12.
- 76.** Kidd JN, Jackson RJ, Smith SD, et al. Evolution of staged versus primary closure of gastroschisis. *Ann Surg* 2003; 237:759-65.
- 77.** Allotey J, Davenport M, Njere I, et al. Benefit of preformed silos in the management of gastroschisis. *Pediatr Surg Int* 2007; 23:1065-9.
- 78.** Schlatter M, Norris K, Uitvlugt N, et al. Improved outcomes in the treatment of gastroschisis using a performed silo and delayed repair approach. *J Pediatr Surg* 2003; 38:459-64.
- 79.** Owen A, Marven S, Jackson L, et al. Experience of bedside performed silo staged reduction and closure for gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2006; 41:1830-5.
- 80.** Wu Y, Vogel AM, Sailhamer EA, et al. Primary insertion of a silastic spring-loaded silo for gastroschisis. *Am Surg* 2003; 69:1083-6.
- 81.** Kidd JN, Levy MS, Wagner CW. Staged reduction of gastroschisis: a simple method. *Pediatr Surg Int* 2001; 17:242-4.

- 82.** Weinsheimer RL, Yanchar NL, Bouchard SB, et al. Gastroschisis closure—does method really matter? *J Pediatr Surg* 2008; 43:874-8.
- 83.** Bianchi A, Dickson AP. Elective delayed reduction and no anesthesia: minimal intervention management for gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1338-40.
- 84.** Sandler A, Lawrence J, Meehan J, et al. A „plastic“ sutureless abdominal wall closure in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (5):738-41.
- 85.** Riboh J, Abrajano CT, Garber K, et al. Outcomes of sutureless gastroschisis closure. *J Pediatr Surg* 2009; 44:1947-51.
- 86.** Milojković Marinović V, Lukač M, Miković Ž, Miličković M, Grujić B, Samardžija G, Stojanović A, Sabbagh D. Outcome differences between simple and complex gastroschisis. *Ann Ital Chir* 2016; (epub ahead of print).
- 87.** Caniano DA, Brikaw B, Ginn-Pease ME. An individualized approach to the management of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1990; 25:297-300.
- 88.** Bianchi A, Morabito A. The dilated bowel: a liability and an asset. *Semin Pediatr Surg.* 2009; 18 (4):249-57.
- 89.** Khalil BA, Gillham JC, Foresythe L, Harding R, Johnston T, Wright C, Morabito A. Successful management of short gut due to vanishing gastroschisis - case report and review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010; 92 (5):W10-3.
- 90.** Wood SJ, Samangaya RA, Gillham JC, Morabito A. Gastroschisis and the risk of short bowel syndrome: outcomes and counselling. *Neonatology* 2014; 105 (1):5-8.
- 91.** Fawkner-Corbett DW, Shepherd G, Lakhoo K. Emergency abdominal wall defects in neonates: saved by distress. *BMJ Case Rep.* 2016
- 92.** De Waele JJ. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis – when to decompress? *Eur J Trauma Emerg Surg* 2008; 34:11-6.
- 93.** Burch JM, Moore EE, Moore FA, Francoise R. The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am* 1996; 76:833-42
- 94.** Cheathm ML. Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and definitions. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17:10.

- 95.** Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, et al. Results from the international conference of experts on intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II Recommendations. Intensive Care Med 2007; 33:951-62.
- 96.** Walker J, Cridle LM. Pathophysiology and management of the abdominal compartment syndrome. Am J Crit Care 2003; 12:367-71.
- 97.** Schein M, Ivatury R. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. Br J Surg 1998; 85 (8):1027-8.
- 98.** Tal R, Lask DM, Keslin J, Livne PM. Abdominal compartment syndrome: urological aspects. BJU Int 2004; 93:474-7.
- 99.** Bailey J, Shapiro MJ. Abdominal compartment syndrome. Critical Care 2000; 4 (1):23-9.
- 100.** Hunter JD. Abdominal compartment syndrome: an under diagnosed contributory factor to morbidity and mortality in the critically ill. Postgrad Med J 2008; 84:293-8.
- 101.** Balogh Z, Moore FA. Postinjury secondary abdominal compartment syndrome. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M, editors. Abdominal compartment syndrome. Georgetown: Landes Bioscience; 2006. p. 178-94.
- 102.** Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. Intensive Care Med 2004; 30: 822-9.
- 103.** Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF. Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and antestinal mucosal blood flow. J Trauma 1992; 33: 45.
- 104.** Rutherford EJ, Skeete DA, Brasel KJ. Management of the patient with an open abdomen: techniques in temporary and definitive closure. Curr Probl Surg 2004; 41 (10):815-76.
- 105.** Orlando III R, Hartford C, Virginia AE, Portland ME, Lenworth MJ, Stadelmann KW, et al. The abdominal compartment syndrome. Arch Surg 2004; 139:415-22.

- 106.** Cullen DJ, Coyle JP, Teplick R, Long MC. Cardiovascular, pulmonary and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. Crit Care Med 1989; 17:118-21.
- 107.** Friedlander MH, Simon RJ, Ivatury R, DiRaimo R, Machiedo GW. Effect of hemorrhage on superior mesenteric artery flow during increased intra-abdominal pressures. J Trauma 1998; 45:433-89.
- 108.** De Waele JJ, Hoste EA, Malbrain ML. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome-a critical analysis. Crit Care 2006; 10:R51.
- 109.** Payne NR, Pfeighar K, Assel B, Johnson A, Rich RH. Predicting the outcomes of newborns with gastroschisis. J Pediatr Surg 2009; 44 (5):918-23.
- 110.** Sigali JA, Resendiz AR, Zamora SA et al. Necrotizing enterocolitis manifesting with pneumatosis ani in a patient with gastroschisis. J Ped Surg Case Reports 2015; 237-238.
- 111.** Kosloske AM. Necrotizing enterocolitis. In: Puri P, editor. Newborn Surgery, 2nd ed. London: Arnold Publication; 2003. p. 501-10.
- 112.** Kim SS, Albanese CT. Necrotizing Enterocolitis. In: Grosfeld JL, O'Neill JA, Coran AG, Fonkalsmd EW, Caldmore AA, editors. Pediatric Surgery, 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier Publications; 2006. p. 1427-52
- 113.** Rees CM, Hall NJ, Eaton S. Surgical strategies for necrotising enterocolitis: a survey of practice in the United Kingdom. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90:152-5.
- 114.** Butter A, Flageole H, Laberge JM. The changing face of surgical indications for necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2002; 37:496-9.
- 115.** McElhinney DB. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. Pediatrics 2000; 106:1080-132.
- 116.** Bennet L. The effect of asphyxia on superior mesenteric artery blood flow in the premature sheep fetus. J Pediatr Surg 2000; 35:34-46.
- 117.** Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. Pediatrics 2000; 106:1070-9.

- 118.** Jayanthi S, Seymour P, Puntis JW, Stringer MD. Necrotizing enterocolitis after gastroschisis repair: a preventable complication? *J Pediatr Surg* 1998; 33 (5):705-7.
- 119.** Balanescu RN, Topor L, Dragan GC. Clinical and surgical aspects in necrotizing enterocolitis. *Chirurgia* 2013; 108 (2):184-8.
- 120.** Chesley PM, Ledbetter DJ, Meehan JJ, Oron AP, Javid PJ. Contemporery trends in the use of primary repair for gastroschisis in surgical infants. *Am J Surg* 2015; 209 (5):901-5.
- 121.** Kunz SN, Tieder JS, Whitlock K, Jackson JC, Avansion JR. Primary fascial closure versus staged closure with silo in patients with gastroschisis: a meta analysis. *J Pediatr Surg* 2013; 48 (4):845-57.
- 122.** Zani A, Ruttwnstock E, Davenport M, Ajayl NA. Is there unity in Europe? First survey of EUPSA delegates on the management of gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg* 2013; 23:19-24.
- 123.** Ross AR, Eaton S, Zani A, Ade-Ajayl N, Pierro A, Hall NJ. The role of preformed silo in the management of infants with gastroschisis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 2015; 31 (5):473-83.
- 124.** Driver CP, Bruce J, Bianchi A, et al. The contemporary outcome of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2000; 35:1719-23.
- 125.** Vilela PC, Ramos De Amorim MM, Falbo GH, et al. Risk factors for adverse outcome of newborns with gastroschisis in a Brazilian hospital. *J Pediatr Surg* 2001; 36:559-64.
- 126.** Charlesworth P, Akinnola I, Hammerton C, et al. Preformed silos versus traditional abdominal wall closure in gastroschisis: 163 infants at a single institution. *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24 (1): 88-93.
- 127.** Bradnock T, Marven S, Owem A et al. Gastroschisis: one year outcomes from national cohort study. *BMJ* 2011; 343-52.
- 128.** Tsai MH, Huang RH, Chu ShM et al. Clinical features of newborns with gastroschisis and outcomes of different initial interventions: primary closure versus staged repair. *Pediatr Neonatal* 2010; 51 (6):320-325.

- 129.** Murthy K, Evans JR, Bhatia AM, Rothstein DH, et al. The association of type of surgical closure on length of stay among infants with gastroschisis born  $\geq$  34 weeks gestation. *J Ped Surg* 2014; 1220-25.
- 130.** Harris J, Poirier J, Selip D, Pillai S et al. Early closure of gastroschisis after silo placement correlates with earlier enteral feeding. *J Neonatal Surg* 2015; 4 (3):28.
- 131.** Eggink BH, Richardson CJ, Malloy MH. Outcome of gastroschisis: a 20-year case review of infants with gastroschisis born in Galveston, Texas. *J Pediatr Surg* 2006; 41 (6):1103-8.
- 132.** Weil BR, Leys CM, Rescorla FJ. The jury is still out: changes in gastroschisis management over the last decade are associated with both benefits and shortcomings. *J Pediatr Surg* 2012; 47:119-124.
- 133.** Allin BS, Tse WH, Marven S, Johnson PR, Knight M. Challenges of improving the evidence base in smaller surgical specialties, as highlighted by a systematic review of gastroschisis management. *Plos One* 2015; 10 (1):e0116908.
- 134.** Emil S, Canvasser N, Chen Tiffany et al. Contemporary 2-year outcomes of complex gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2012; 47:1521-28.
- 135.** Schmidt AF, Goncalves A, Bustof Silva JM, et al. Does staged closure have a worse prognosis in gastroschisis? *Clinics* 2011; 66 (4):1-8.
- 136.** Curry JL, Lander AD, Stringer MD. A multicenter randomized double blind, placebo-controlled trial of the prokinetic agent erythromycin in the postoperative recovery of infant with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (4):565-9.
- 137.** Ryckman J, Aspirot A, Laberge JM, et al. Intestinal venous congestion as a complication ef elective silo placement for gastroschisis. *Semin Pediatr Surg* 2009; 18:109-12.
- 138.** Ross AR, Hall NJ. Outcome reporting in randomized controlled trials and systematic reviews of gastroschisis treatment: a systematic review. *J Pediatr Surg* 2016; 51 (8):1385-9.

## BIOGRAFIJA

**Prim. dr Vesna Milojković Marinović** rođena je 31.03.1966. u Beogradu, gde je i završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 1986/87.godine, a završila avgusta 1992. g. sa srednjom ocenom 8,50 ( osam pedeset). Specijalizaciju iz dečije hirurgije je upisala 1994. g. a specijalistički ispit je položila aprila 2000.g. sa odličnom ocenom 5 (pet).

Od marta 1994.g. volontira, a od marta 1995.g. je u radnom odnosu na Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Dr Vukan Čupić“. Radi na odeljenju neonatalne hirurgije od samog početka specijalističkog staža.

Ima veliko kliničko iskustvo u neonatalnoj i abdominalnoj hirurgiji, kao i u izvođenju operacija koje se odnose na kongenitalne anomalije digestivnog sistema novorođenčeta.

Od 2004. g. dežura kao glavni abdominalni i neonatalni hirurg, šef dežurne prijemne hirurške ekipe Instituta.

U januaru 2012. g. ministar zdravlja Prof. dr Z Stanković joj dodeljuje naziv *Primarius*.

Jula 2014.g. postavljena je za Načelnika Odeljenja neonatalne hirurgije, Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Dr Vukan Čupić“.

Član je Evropskog udruženja dečijih hirurga (EUPSA) od 2003. g; Svetskog udruženja dečijih hirurga (WOFAPS); Srpskog lekarskog društva i Lekarske komore.

Autor i koautor većeg broja radova štampanih u svetski priznatim medicinskim časopisima, kao i aktivni učesnik velikog broja kongresa iz oblasti neonatalne, abdominalne i dečije hirurgije sa oralnom i poster prezentacijom.

2001.g. je učestvovala kao ekspert predavač na postdiplomskom seminaru: Urgentna pedijatrijska stanja, projekat koji se održavao pod pokroviteljstvom UNICEF-a.

2001. g pohađala i uspešno položila ispit Jugoslovenske škole ultrazvuka abdomena u Kragujevcu.

Na poziv Fondacije Instituto Giannina Gaslini 2003. i 2004.g. usavršavala se iz neonatalne i abdominalne hirurgije u Italiji, Đenova.

2004.g. učestvovala i uspešno završila Course of Continuing Medical Education: Treatment of anorectal anomalies with charman Prof Dr Alberto Pena.

2005.g. uspešno završila edukaciju Ultrazvuk abdomena pod pokroviteljstvom Jefferson Ultrasound Reserch and Education Institute.

2008.g. uspešno završila XXXIX Bazični kurs laparoskopske hirurgije u organizaciji Jugoslovenskog udruženja za endoskopsku hirurgiju (JUEH).

2012.g. uspešno završila Workshop of Pediatric colorectal problems with lecturer Marc Levitt.

Milojković Marinović Dr Vesna je upisala 2009./2010.g. postdiplomske specijalističke akademske studije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, iz oblasti Neonatologija. Položila je sve ispite planirane planom i programom akademskih specijalističkih studija, sa prosečnom ocenom 8,57 (osam i pedeset sedam).

Javna odbrana završnog akademskog specijalističkog rada sa temom: „**Uticaj izbora operativne tehnike na ishod lečenja gastroshize**“ sa mentorom, Doc. dr Danica Jovanović je završena sa odličnim uspehom jula, 2011.g. pred komisijom u sastavu: predsednik Prof. dr Borivoje Janković i član komisije Prof. dr Zoran Krstić. Time je stekla zvanje akademski specijalista neonatologije.

Svoje akademsko obrazovanje nastavlja doktorskim studijama Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, iz oblasti humana reprodukcija, perinatologija i neonatologija. Položila je sve predviđene ispite doktorskih studija i prijavila temu za izradu doktorske disertacije **“Procena uspešnosti hirurških metoda u lečenju gastroshize”**. Odlukom Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu, od 12.05.2015.g. data je saglasnost na predlog izrade teme doktorske disertacije. Za mentora izrade doktorske disertacije imenovan je Prof. dr Željko Miković, a komentor je Prof. dr Marija Lukač.

Prilog 1.

### Izjava o autorstvu

Potpisani-a Vesna Milojković  
Marinović  
broj upisa HPN-10/11

#### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Procena uspešnosti hirurških metoda u lečenju gastroshize“

- 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, 12.09.2016.

Dr Vesna Milojković Marinović



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora \_Vesna Milojković Marinović\_\_\_\_\_

Broj upisa HPN-10/11\_\_\_\_\_

Studijski program \_Humana reprodukcija, perinatologija i neonatologija\_\_\_\_\_

Naslov rada „ Procena uspešnosti hirurških metoda u lečenju gastroshize“\_\_\_\_\_

Mentor \_Prof Dr Željko Miković i komentor Prof Dr Marija Lukač\_\_\_\_\_

Potpisana Vesna Milojković Marinović

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, 12.09.2016.



Prilog 3.

### Izjava o korišćenju

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

„ Procena uspešnosti hirurških metoda u lečenju gastrohize“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilozima 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 poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.09.2016.

