Hilotoraks u bolesnika s prirođenom dijafragmalnom hernijom

Zima, David

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:534272

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-13**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

David Zima

Hilotoraks u bolesnika s prirođenom dijafragmalnom hernijom

Diplomski rad

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ruže Grizelj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

ECMO - izvantjelesna membranska oksigenacija (eng. *extracorporeal membrane oxygenation)*

FETO - fetalna endoskopska trahealna okluzija

HFOV - visokofrekventna oscilatorna ventilacija (eng. *high frequency oscilattory ventilation*)

iNO - inhalacijski dušik-II-oksid

LHR - omjer površine pluća i opsega glave fetusa (eng. *lung to head ratio*)

PaO_2 - parcijalni tlak kisika

PDH - prirođena dijafragmalna hernija

PEEP - pozitivni tlak na kraju izdaha (eng. *positive end expiratory pressure*)

POS - vjerojatnost za preživljenje (eng. *probability of survival*)

RBP - protein koji veže retinol (eng. *retinol binding protein*)

SGA - nedostašče, novorođenče malo za gestacijsku dob (eng. *small for gestational age*)

VALI - ventilacijska ozljeda pluća (eng. *ventilator associated lung injury*)

Sadržaj

1. Sažetak I

2. Summary II

3. Teorijski okvir 1

3.1. Prirođena dijafragmalna hernija 1

3.1.1. Epidemiologija i etiologija 1

3.1.2. Razvoj dijafragme 2

3.1.3. Podjela 3

3.1.4. Prenatalna dijagnoza i mogućnosti prenatalnog liječenja 4

3.1.5. Plućna hipoplazija 6

3.1.6. Klinička slika 6

3.1.7. Perinatalna skrb 7

3.1.8. Liječenje plućne hipertenzije 8

3.1.9. Kirurško liječenje 8

3.2. Hilotoraks 10

3.2.1. Hilotoraks i prirođena dijafragmalna hernija 11

4. Cilj rada 13

5. Metode i ispitanici 13

6. Rezultati 15

7. Rasprava 25

8. Zaključak 29

9. Zahvale 30

10. Literatura 31

11. Životopis 39

1. Sažetak

HILOTORAKS U BOLESNIKA S PRIROĐENOM DIJAFRAGMALNOM HERNIJOM

Cilj: Hilotoraks komplikacija je koja se javlja u bolesnika s prirođenom dijafragmalnom hernijom (PDH). Cilj ovog rada istražiti je incidenciju i ishod hilotoraksa, opisati i usporediti karakteristike bolesnika s i bez hilotoraksa te ispitati postoje li čimbenici rizika za nastanak hilotoraksa u bolesnika s PDH.

Metode: U ovo retrospektivno kohortno istraživanje uključeni su bolesnici s PDH koji su se liječili u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju KBC-a Zagrebu u razdoblju od 1997. godine do 2022. godine. U bolesnika s hilotoraksom opisana su obilježja torakalne drenaže i modaliteti liječenja, a bolesnici s i bez hilotoraksa uspoređeni su prema demografskim i perinatalnim podatcima, pridruženim anomalijama, morfološkim karakteristikama dijafragmalnog defekta, liječenju, ishodu te broju i udjelu limfocita.

Rezultati: Analiziran je 81 bolesnik s PDH, a 18 (22%) bolesnika imalo je hilotoraks. Svi su bolesnici liječeni konzervativno. U svih je bolesnika primijenjena torakalna drenaža. U 15 (83%) bolesnika obustavljen je enteralni unos, a enteralna prehrana započeta je mliječnim pripravkom s visokim udjelom srednjelančanih masnih kiselina (*Monogen*) u 10 (56%) bolesnika. Umrla su 2 (11,1%) bolesnika s hilotoraksom. Nije pronađena razlika između bolesnika s i bez hilotoraksa u demografskim i perinatalnim karakteristikama, morfološkim karakteristikama dijafragmalnog defekta, pridruženim anomalijama, načinu liječenja, vrsti operacije te smrtnosti. U bolesnika s hilotoraksom PDH se prenatalno otkrivala ranije ($p=0,004$). Bolesnici s hilotoraksom značajno su dulje mehanički ventilirani ($p<0,001$) i bili su dulje hospitalizirani ($p<0,001$). Bolesnici s hilotoraksom imali su manji najmanji apsolutni broj ($p=0,003$) i udio ($p<0,001$) limfocita u prvih 30 dana života te manji prosječni tjedni apsolutni broj limfocita u drugom, trećem i četvrtom tjednu života ($p<0,001$). Unatoč manjem broju limfocita, bolesnici s hilotoraksom nisu imali veću učestalost sepse.

Zaključak: Hilotoraks u bolesnika s PDH povećava morbiditet, ali ne utječe na smrtnost. Hilotoraks se povlači konzervativnim liječenjem i u većini slučajeva nema potrebe za kirurškim liječenjem. U ovom istraživanju nisu pronađeni rizični čimbenici za nastanak hilotoraksa u bolesnika s PDH. Limfopenija u bolesnika s PDH mogući je laboratorijski marker koji upućuje na razvoj hilotoraksa, međutim, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se to potvrdilo.

Ključne riječi: prirođena dijafragmalna hernija, hilotoraks, limfopenija

2. Summary

CHYLOTHORAX IN PATIENTS WITH CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA

Purpose: Chylothorax is a known complication that occurs in patients with congenital diaphragmatic hernia (CDH). Aim of this paper is to investigate the incidence and outcomes of chylothorax, describe and compare the characteristics of patients with and without chylothorax, and to examine whether there are risk factors for the occurrence of chylothorax.

Methods: This retrospective cohort study included patients with CDH who were treated from 1997 to 2022 at the Neonatal Intensive Care Unit at Department of Pediatrics, University Hospital Centre Zagreb. The characteristics of thoracic drainage and treatment modalities were described in patients with chylothorax, and patients with and without chylothorax were compared according to demographic and perinatal data, associated anomalies, morphological characteristics of the diaphragmatic defect, treatment, outcome, and the number and percentage of lymphocytes.

Results: 18 of the 81 (22%) analysed patients with CDH had chylothorax. All patients were treated conservatively. Chest drainage was used in all patients. Enteral feeding was stopped in 15 (83%) patients, and enteral feeding with high medium-chain triglyceride containing formulas was started in 10 (56%) patients. 2 (11.1%) patients with chylothorax died. There were no significant differences between two groups of patients in demographic and perinatal characteristics, morphological characteristics of the diaphragmatic defect, associated anomalies, methods of treatment, type of surgery and mortality. In patients with chylothorax, CDH was detected prenatally earlier ($p=0.004$). Patients with chylothorax required significantly longer mechanical ventilation ($p<0.001$) and were hospitalized longer ($p<0.001$). Patients with chylothorax had a lower minimum number ($p=0.003$) and percentage ($p<0.001$) of lymphocytes in the first 30 days of life and a lower average number of lymphocytes in the second, third and fourth week of life ($p<0.001$). Despite the lower number of lymphocytes, patients with chylothorax did not have a higher incidence of sepsis.

Conclusion: Chylothorax in patients with CDH increases morbidity but does not affect mortality. Chylothorax usually resolves with conservative treatment. In this paper, no risk factors for the occurrence of chylothorax in patients with CDH were found. Lymphopenia in patients with CDH is a possible laboratory marker indicating the development of chylothorax, however, additional research is needed.

Key words: congenital diaphragmatic hernia, chylothorax, lymphopenia

3. Teorijski okvir

3.1. Prirođena dijafragmalna hernija

Prirođena dijafragmalna hernija (PDH) razvojna je anomalija dijafragme koju karakterizira defekt u posterolateralnom (Bochdalekova hernija), retrosternalnom (Morgagnijeva hernija) ili centralnom dijelu dijafragme. Bochdalekova je hernija najzastupljenija i javlja se u 90% slučajeva te je, za razliku od drugih oblika, praćena različitom patofiziologijom i visokom perinatalnom smrtnošću (1).

3.1.1. Epidemiologija i etiologija

Incidencija PDH kreće se u širokom rasponu od 1:2000 do 1:5000 živorođene djece (2). Češća je u muške djece i javlja se u omjeru 1:0,69 (3). Incidencija PDH u Republici Hrvatskoj ne razlikuje se od incidencije u ostalim državama svijeta i iznosi 1:3745 živorođenih (1). Tijekom zadnjih dvadesetak godina značajno je smanjena bolnička smrtnost bolesnika pa se danas preživljenje bolesnika do otpusta iz bolnice kreće u rasponu od 70 do 92% (4–8). Međutim, u odnosu na bolničke rezultate, populacijska istraživanja koja u mortalitetnu statistiku uvrštavaju i bolesnike umrle prije premještaja u tercijarne centre, neovisno o tome je li smrtni ishod nastupio prije rođenja ili neposredno po porodu, pokazuju da je stvarna smrtnost bolesnika značajno veća i da, ovisno o načinu selekcije bolesnika u istraživanjima, doseže i do 70% (9–13). Ova razlika smrtnosti između bolničkih i populacijskih istraživanja naziva se "skrivenim mortalitetom" i čini značajan dio ukupne smrtnosti bolesnika s PDH. Smrtnost ovisi o strani i veličini defekta, stupnju hernijacije abdominalnih organa u prsište i stupnju hipoplazije pluća, pridruženim anomalijama i/ili kromosomskim aberacijama, ali i o ekspertnosti centra u kojemu se liječe bolesnici (14). Nedvojbeno je dokazano da se smrtnost bolesnika s PDH u tercijarnim centrima smanjuje s povećanjem broja liječenih bolesnika tijekom određenog vremena (1,15,16).

Etiologija PDH u većini je slučajeva nepoznata. Većina slučajeva javlja se sporadično i uz dijafragmalnu herniju ne nalaze se pridružene anomalije (izolirane ili nesindromske CDH). U oko 30% slučajeva PDH je povezana s genetskim uzrocima, u rasponu od aneuploidija do složenih kromosomskih aberacija i specifičnih mutacija (17). U tih se bolesnika PDH javlja u okviru sindroma ili je nerijetko udružena s pridruženim anomalijama drugih organa i organskih sustava.

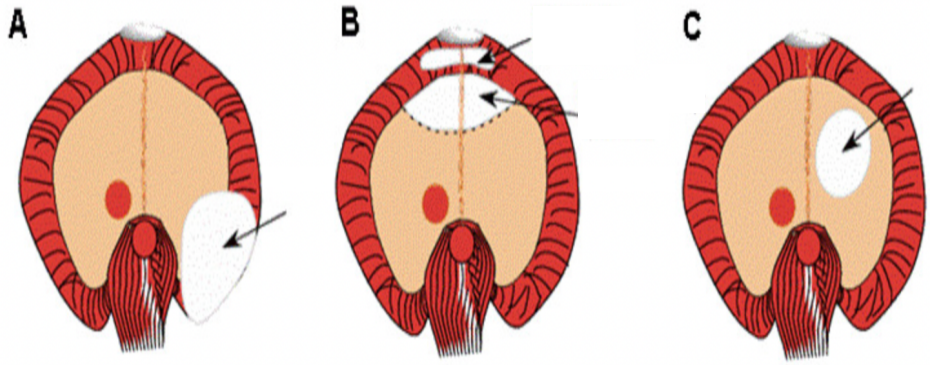
Neka istraživanja sugeriraju multifaktorijalno nasljeđivanje i mogućnost epigenetskih utjecaja na nastanak anomalije (18). Nastanak PDH povezuje se s poremećajem signalnog puta retinoične kiseline, biološki aktivnog metabolita vitamina A, koji je važan u razvoju dišnog sustava i dijafragme (19). Na to upućuju zapažanja nižih razina retinola i proteina koji veže retinol (eng. *retinol binding protein*, RBP) u krvi pupkovine novorođenčadi s PDH u odnosu na zdravu braću i sestre, kao i značajno više razine retinola i RBP u žena koje su rodile oboljelu novorođenčad (18,20). Nadalje, nastanak PDH povezuje se i s izloženošću određenim lijekovima tijekom trudnoće poput imunosupresiva mikofenolat-mofetila, alopurinola i litija (21).

3.1.2. Razvoj dijafragme

Dijafragma se počinje razvijati oko četvrtog i u potpunosti je formirana do dvanaestog tjedna trudnoće (22). Za vrijeme embrionalnog razvoja u mezodermu nastaje celom, sekundarna tjelesna šupljina, iz kojeg se kasnije razvijaju perikardijalna, pleuralna i peritonealna šupljina. Kranijalno smješteni desni i lijevi dijelovi celoma, pleuroperikardijalni kanali, prianjaju uz pluća koja ih svojim rastom odguruju te posljedično nastaju tanki pleuroperikardijalni nabori kranijalno i pleuroperitonealni nabori kaudalno (23). Vezivno tkivo dijafragme i tetivno središte (lat. *centrum tendineum*) nastaju u sedmom tjednu trudnoće dorzalnim i ventralnim širenjem pleuroperitonealnih nabora, koji se pojavljuju početkom petog tjedna trudnoće, te spajanjem s poprečnim septumom (lat. *septum transversum*) i mezenterijem jednjaka (24). Mišićni dio dijafragme nastaje pak od mioblasta koji migriraju iz cervikalnih somita u pleuroperitonealne nabore u kojima se, kontrolirani mrežom različitih regulatornih transkripcijskih faktora, transformiraju u miocite (24). Dakle, dijafragma se formira spajanjem pleuroperitonealnih nabora sa septumom transverzumom, mezenterijem jednjaka i urastanjem mioblasta iz stijenke u peritonealne nabore, a nepotpuna ili neuspješna fuzija bilo koje od ove četiri komponente može biti uzrok nastanka dijafragmalnog defekta (21). U prilog tome govore i eksperimentalna istraživanja na životinjskim modelima koja su pokazala su da dijafragmalna hernija može nastati kao rezultat defekta u pleuroperitonealnim naborima (22). Pretpostavlja se da se defekt dijafragme u većini slučajeva nalazi s lijeve strane jer je lijevi pleuroperikardijalni kanal veći i zatvara se kasnije (25). Nadalje, defekti migracije, diferencijacije i proliferacije mioblasta remete normalan slijed muskularizacije dijafragme što također može biti uzrok nastanka dijafragmalne hernije ili njene eventracije (24).

3.1.3. Podjela

Bochdalekova ili posterolateralna hernija čini oko 80-90% svih PDH, u oko 85% slučajeva javlja se na lijevoj strani, u oko 10% na desnoj, a u otprilike je 5% bolesnika obostrana (slika 1A) (26). Bochdalekova hernija uvijek je praćena prolapsom trbušnih organa u prsište (želudac, tanko crijevo, debelo crijevo, jetra, slezena) (27), a veličina defekta može varirati od manjeg do ageneze cijele hemidijafragme (26). Prednje hernije (ili ne-Bochdalekove hernije) defekti su prednjeg dijela dijafragme u središnjoj liniji, na lijevoj ili desnoj strani (26). Morgagnijeva (ili Morgagni-Larreyeva) hernija najčešća je prednja hernija, a pojavljuje se u oko 2-5% bolesnika s PDH (28) (slika 1B). Iako i Morgagnijeve hernije mogu rezultirati hernijacijom jetre, crijeva ili želuca u prsnu šupljinu (26), hernijska vrećica većinom sadrži samo omentum zbog čega većina ovih bolesnika nema tegoba ili su simptomi blage naravi (29). Centralne hernije izuzetno su rijetki defekti središnjeg tetivnog ili mišićnog dijela dijafragme koji je u cijelosti opasan mišićnim rubom ostatne dijafragme (slika 1C) (26). Manji broj PDH sadrži vrećicu (eng. *hernia sac*), pleuroperitonealnu membranu koja obavija intratorakalno prolabirani sadržaj. Prisustvo vrećice povezano je s boljom prognozom i takva novorođenčad ima manju smrtnost, manje izraženu hipoplaziju pluća i plućnu hipertenziju, manji dijafragmalni defekt koji je podložan primarnom zatvaranju te rjeđe zahtijeva ECMO (eng. *extracorporeal membrane oxygenation, izvantjelesna membranska oksigenacija*) (30).



Slika 1. *Morfologija prirođenih dijafragmalnih hernija. Posterolateralna ili Bochdalekova (A), prednja (Morgagnijeva) (B) i centralna hernija (C)* (26).

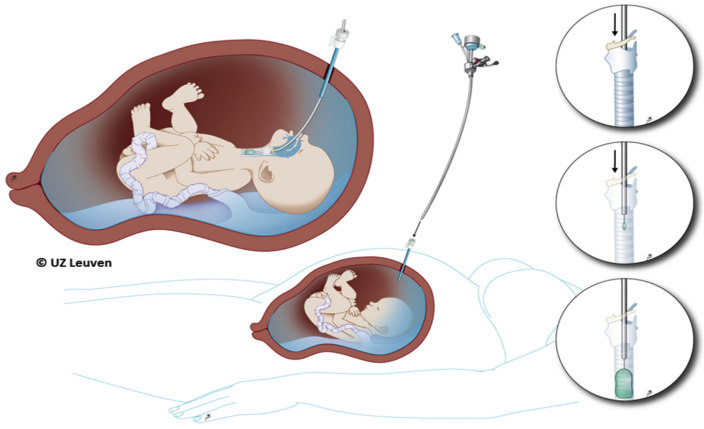
Osim PDH, u kojoj se nalazi potpuni defekt dijela ili cijele dijafragme, u prirođene malformacije dijafragme ubraja se i eventracija dijafragme. Eventracija dijafragme abnormalna je elevacija dijela ili cijele lijeve ili desne hemidijafragme koja nastaje zbog smanjenja mišićnog sloja dijafragme (31). Za razliku od PDH koja se češće pojavljuje na lijevoj strani, eventracija je češća na desnoj strani i većinom nije povezana s teškom hipoplazijom pluća (22). U težim je slučajevima klinička slika istovjetna onoj u bolesnika s PDH, s razvojem respiratorne insuficijencije uslijed hipoplazije pluća i plućne hipertenzije (31). Blaži oblici eventracije mogu biti otkriveni pojavom respiratornih simptoma tek u kasnijoj životnoj dobi, a ponekad se otkriva tek kao slučajni nalaz na rendgenskoj snimci prsišta (26).

3.1.4. Prenatalna dijagnoza i mogućnosti prenatalnog liječenja

Prenatalna dijagnoza temelji se na ultrazvučnom prikazu intratorakalno pozicionirane jetre i/ili crijeva te malpozicije srca i postavlja se u oko 50-80% slučajeva (18). Najčešće se otkriva tijekom rutinskog skrininga između 22. i 24. tjedna trudnoće (32). PDH se lakše otkriva što je gestacijska dob veća i u slučaju prisustva drugih anomalija, a desnostranu PDH teže je dijagnosticirati zbog približno iste ehogenosti parenhima fetalne jetre i pluća (21). Nerijetko se uz PDH nalazi i polihidramnij kao posljedica kompresije jednjaka i otežane resorpcije plodove vode ili u najtežim slučajevima fetalni hidrops (*lat. hydrops fetalis*) zbog kompresije srca i velikih krvnih žila intratorakalno smještenim trbušnim organima (21). Stupanj hipoplazije pluća može se odrediti omjerom ultrazvukom izmjerene površine pluća (opseg ili najduži dijametri pluća kontralateralno od dijafragmalnog defekta) i opsega glave fetusa (eng. *lung to head ratio,* LHR) (33). Dobra se prognoza očekuje ako je LHR veći od 1.4, a prognoza je loša ako je LHR manji od 1 (3). Međutim, s obzirom da LHR ne uzima u obzir gestacijsku dob prilikom mjerenja te na činjenicu da između 12. i 32. tjedna trudnoće postoji šesnaesterostruko povećanje površine pluća koje je praćeno povećanjem opsega glave od samo četiri puta (34), danas se koristi o/e LHR omjer (eng. *observed-to-expected*), tj. omjer opaženog (eng. *observed*, O) i očekivanog (eng. *expected*, E) LHR-a za gestacijsku dob u kojoj se vrši mjerenje (21). Prema o/e LHR, hipoplazija pluća klasificira se kao ekstremna (o/e LHR <15%), teška (o/e LHR 15-25%), umjerena (o/e LHR 26-35%) i blaga (36-45%) pri čemu, uz podatke o (ne)postojanju hernijacije jetre u prsnu šupljinu, preživljenje bolesnika s izoliranom ljevostranom PDH iznosi oko 0% za ekstremnu, 20% za tešku, 30%-60% za umjerenu i >75% za blagu plućnu hipoplaziju (34). U novije je vrijeme sve češća primjena i fetalne magnetske rezonance koja omogućuje preciznu detekciju prolabiranih organa, njihov odnos sa susjednim

strukturama, izračun volumena hipoplastičnog pluća i promjera plućnih arterija i aorte te prepoznavanje eventualno prisutnih pridruženih malformacija (3,35).

Iako su eksperimentalna istraživanja na životinjama pokazala da prenatalna primjena steroida značajno poboljšava sazrijevanje pluća, izmjenu plinova i postnatalni ishod u PDH (36), u kliničkim istraživanjima prenatalna terapija kortikosteroidima ne smanjuje perinatalnu smrtnost, broj dana mehaničke ventilacije novorođenčadi niti ukupno trajanje hospitalizacije u bolesnika s PDH (37). Bolesnici s teškim i ekstremno teškim oblicima PDH mogu biti kandidati za fetalnu endoskopsku trahealnu okluziju (FETO) čiji je primarni cilj smanjenje plućne hipoplazije. Prenatalna okluzija dušnika intratrahealnom aplikacijom balona dovodi do nakupljanja plućne tekućine te posljedično ubrzanog rasta plućnog tkiva, a budući da FETO istovremeno smanjuje i broj pneumocita tipa II i ekspresiju surfaktanta, balon se otklanja između 33. i 34. tjedna trudnoće (21). FETO u bolesnika s teškom PDH udvostručava šansu preživljenja (38). Najčešća je komplikacija zahvata prijevremeni porod zbog preuranjenog pucanja plodovih ovoja koje se javlja unutar tri tjedna od zahvata (38), a zabilježene su i ijatrogene komplikacije (razderotine dušnika ili nemogućnost uklanjanja balona) sa smrtnim ishodom u oko 10% slučajeva (39). Unatoč većem preživljenju bolesnika s teškim oblicima PDH, fetalna intervencija još uvijek nema široku primjenu zbog tehničke zahtjevnosti zahvata, malog broja fetalnih kirurga i potencijalno teških komplikacija zahvata.



Slika 2. *Fetalna endoskopska trahealna opstrukcija (FETO) metoda je prenatalnog liječenja teških oblika prirođenih dijafragmalnih hernija; intratrahealna aplikacija balona i okluzija traheje od 27.-29. tjedna trudnoće do 33.-34. tjedna trudnoće potiče rast pluća i značajno povećava preživljenje bolesnika* (38).

3.1.5. Plućna hipoplazija

Prema klasičnoj hipotezi, primarni je događaj abnormalni razvoj dijafragme, a hipoplazija pluća nastaje sekundarno i posljedica je prolapsa i pritiska abdominalnih organa na pluće u razvoju. Alternativna hipoteza pretpostavlja da dijafragmalni defekt nastaje u sklopu primarnog poremećaja u razvoju pluća te da prolaps abdominalnih organa u kasnijem fetalnom razdoblju dodatno ometa primarno narušeni rast i razvoj pluća dominantno, ali ne i isključivo, s ipsilateralne strane (tzv. dual-hit hipoteza) (40).

Neovisno o etiopatogenezi, rezultat je isti - hipoplastično pluće s manjim brojem alveola i smanjenom difuzijskom površinom i proporcionalno smanjenom ukupnom vaskularnom površinom. Stanje hiperdinamske cirkulacije zbog relativnog povećanja protoka krvi kroz hipoplastičnu plućnu vaskulaturu postupno dovodi do strukturnog vaskularnog remodeliranja tj. suženja lumena plućnih arterija već u fetalno doba te posljedično plućne hipertenzije nakon poroda (20,41,42). Nastanku plućne hipertenzije pridonosi i poremećena vazoreaktivnost koja nastaje zbog neravnoteže u autonomnoj inervaciji i otpuštanju vazoaktivnih medijatora (20). Zbog povećanja tlaka u plućnom krvotoku, povećano je tlačno opterećenje desne strane srca s posljedičnim perzistirajućim fetalnim obrascem cirkulacije (desno-lijevo skretanje kroz fetalne otvore) koje dodatno perpetuira hipoksemiju i u najtežim slučajevima dovodi do zatajenja desnog srca (43).

3.1.6. Klinička slika

Klinička slika ovisi o stupnju plućne hipoplazije i plućne hipertenzije. Spektar simptoma kreće se od respiratornog zatajenja koje zahtijeva neposrednu reanimaciju po porodu, manje izraženih simptoma respiratornog distresa koji progrediraju u prvim satima života pa sve do asimptomatskih stanja kada se anomalija otkriva slučajno (26). Bolesnici su tahidispnoični i cijanotični. Auskultacijski je na strani hernijacije oslabljen šum disanja ili se čuje peristaltičko klokotanje crijeva (44), a srčani su tonovi oslabljeni ili dislocirani (31). Zbog prolapsa trbušnih organa u prsnu šupljinu, trbušna je šupljina mala i nerazvijena, a trbušna stijenka uvučena ispod razine prsnog koša (31).

U slučajevima kada PDH nije izolirana malformacija, već dolazi udružena s anomalijama drugih organa, u sklopu sindroma ili ne-sindromski, kliničkom slikom mogu dominirati simptomi i drugih organskih sustava. Do 50% bolesnika s PDH ima pridružene malformacije

drugih organskih sustava (24). Srčane greške pojavljuju se u 16-19% bolesnika s PDH, a najčešće su ventrikularni septalni defekt, atrijski septalni defekt, koarktacija aorte, sindrom hipoplastičnog lijevog srca, tetralogija Fallot te transpozicija velikih krvnih žila (21,45). Bolesnici s izraženom hipoplazijom pluća imaju značajno manje strukture lijevog srca (25). Hipoplazija lijeve klijetke češća je u bolesnika s ljevostranom PDH (22). Hipoplazija lijevog srca zbog retrogradnog porasta tlaka u plućnim venama dodatno pogoršava plućnu hipertenziju te u izraženim slučajevima doprinosi značajnom povećanju mortaliteta (46). Malformacije gastrointestinalnog sustava (malrotacija crijeva i volvulus, atrezija anusa, Meckelov divertikul, akcesorna slezena, omfalokela) zabilježene su 5-10% bolesnika s PDH, a pridružene malformacije mokraćnog i reproduktivnog sustava (ektopija, ageneza ili hipoplazija bubrega, kriptorhizam, ageneza testisa ili ingvinalna hernija) u 5-15% bolesnika (21,45). Malformacije mišićno-koštanog sustava prisutne su u 11-30% bolesnika (21,45). Najčešće su asimetrije/deformacije prsnog koša poput udubljenih ili ljevkastih prsta (lat. *pectus excavatum*) (26), skolioza, anomalije kralježaka i rebara, defekti trbušne stijenke, hipoplazija i displazija kuka i udova, polidaktilija i dr. (45). Deformacije prsnog koša i trbušne stijenke češće su prisutne u bolesnika s velikim defektom dijafragme, a smatra se da nastaju zbog povećane napetosti stijenke nakon kirurškog zahvata (26). Oko 7% bolesnika ima pridružene malformacije središnjeg živčanog sustava, a među kojima su najčešće defekti neuralne cijevi, hidrocefalus i okularna hipoplazija (21).

3.1.7. Perinatalna skrb

Prema smjernicama Američkog društva za pedijatriju (eng. *American Academy of Pediatrics*), svu novorođenčad s prenatalno dijagnosticiranom PDH potrebno je, što je prije moguće, endotrahealno intubirati i mehanički ventilirati (47). Ventilaciju preko maske treba izbjegavati (44). S obzirom da su hipoplastična pluća posebno sklona ventilacijskoj ozljedi pluća (eng. *ventilator associated lung injury,* VALI), u bolesnika s PDH primjenjuje se tzv. protektivna ventilacija s nižim respiratornim volumenima (eng. *tidal volume*, V_T), nižim srednjim tlakom u dišnom sustavu i nižim pozitivnim tlakom na kraju izdaha (eng. *positive end expiratory pressure*, PEEP) uz dopuštanje hiperkapnije do 65 mmHg, tzv. permisivna hiperkapnija (48). Pri tome se nastoji osigurati prihvatljiva preduktalna saturacija kisikom s vrijednostima između 80 i 95% (47,49). Istraživanja su pokazala da hipoksemija sa saturacijom kisika manjom od 80% povećava plućni vaskularni otpor i time pogoršava plućnu hipertenziju,

a hiperoksija sa saturacijom kisika većom od 95% dovodi do biotraume pluća zbog stvaranja toksičnih radikala kisika (48).
Visokofrekventna oscilatorna ventilacija (eng. *high frequency oscilattory ventilation*, HFOV) najčešće se koristi kao alternativni način prodisavanja nakon neuspjeha konvencionalne ventilacije (47). Supstitucija surfaktanta u bolesnika s PDH nije se pokazala učinkovitom (50).

3.1.8. Liječenje plućne hipertenzije

Povišenje sistemskog krvnog tlaka može smanjiti desno-lijevi pretok krvi, međutim, ako je preduktalna saturacija kisikom zadovoljavajuća (>80%), krvni tlak dostatno je održavati na normalnim vrijednostima (51). Hemodinamski nestabilnog pacijenta s hipotenzijom i neadekvatnom perfuzijom, koja se očituje produljenim kapilarnim punjenjem, povišenjem koncentracije laktata iznad 3 mmol/L i diurezom manjom od 1 mL/kg/h, zbrinjava se primjenom kristaloidnih otopina (do 20 mL/kg) te inotropnim lijekovima poput epinefrina ili dopamina (47).

S obzirom na to da inhalirani dušikov oksid (iNO) poboljšava oksigenaciju, povisuje PaO2 i smanjuje potrebu za ECMO, plućna se hipertenzija u bolesnika s očuvanom funkcijom lijeve klijetke liječi primjenom iNO (47). Iako prema istraživanjima iNO poboljšava oksigenaciju u do 50% bolesnika s PDH, smatra se da je njegov učinak prolazan, te da primjena iNO ne utječe na ishod i mortalitet (50). U bolesnika s refraktornom plućnom hipertenzijom koja ne odgovara na terapiju iNO, mogu se primijeniti drugi lijekovi koji djeluju endotelinski signalni sustav, primjerice sildenafil, prostaciklin ili milrinon (41,43,51). Prostaglandin E1 održava arterijski duktus prohodnim i smanjuje opterećenje desnog srca te se može primijeniti u bolesnika sa suprasistemnom plućnom hipertenzijom i prijetećim zatajenjem desnog srca (47,51).

Ako kliničko stanje nije moguće stabilizirati koristeći navedene modalitete liječenja, bolesnik može biti kandidat za ECMO. ECMO smanjuje mortalitet bolesnika s najtežim oblicima PDH i dubokom hipoksemijom koja ne reagira na konvencionalnu ventilaciju, HFOV ventilaciju i liječenje iNO (52).

3.1.9. Kirurško liječenje

Najbolji rezultati liječenja postižu se odgodom operacije do kliničke stabilizacije novorođenčeta (31). Prema smjernicama konzorcija CDH EURO, kriteriji koji trebaju biti

ispunjeni da bi se bolesnika podvrgnulo operaciji su: normalan srednji arterijski tlak, preduktalna zasićenost kisikom od 85 do 95%, udio kisika u udahnutoj smjesi plinova (FiO_2) < 50%, koncentracija laktata < 3 mmol/L i diureza > 1 ml/kg/h (51).

Standardan je kirurški pristup transabdominalni, putem subkostalnoga reza (31). Dijafragmalni defekt može se primarno zatvoriti neresorptivnim šavima (eng. *primary repair*), pomoću zakrpe (eng. *patch repair*) ili koristeći mišićni režanj (eng. *muscle flap repair*) (50). Oko 60-70% defekata dijafragme zatvara se primarno, a samo se veći defekti zatvaraju pomoću zakrpa ili mišićnih režnjeva (53). Protetička zakrpa ne može pratiti rast djeteta te su recidivi hernije u usporedbi s primarnim zatvaranjem defekta češći (2).

U novije je vrijeme sve popularnija metoda minimalno invazivnog kirurškog liječenja, tj. torakoskopska operacija. Torakoskopski se većinom operiraju manji, ljevostrani defekti dijafragme bez prolapsa jetre i znakova perzistentne plućne hipertenzije (51,54,55). Iako torakoskopski operirana novorođenčad zahtijeva kraće vrijeme ventilacije i ranije uspostavlja enteralno hranjenje u usporedbi na novorođenčad operiranu otvorenim pristupom, torakoskopski pristup ne skraćuje trajanje hospitalizacije (54). S druge strane, torakoskopski operirana novorođenčad ima češće recidive hernije (53), a tehnički složeniji zahvat produljuje trajanje operacije što povećava rizik postoperativnih komplikacija (54).

Danas je napuštena praksa rutinskog postavljanja postoperativne torakalne drenaže, čime se nastoje spriječiti nagle promjene i nepovoljni utjecaj negativnog intrapleuralnog tlaka na plućnu mehaniku i vaskularnu hemodinamiku (50,51).

3.2. Hilotoraks

Hilotoraks se definira kao kolekcija tekućine u pleuralnom prostoru koja nastaje izlaskom limfe iz torakalnog kanala (lat. *ductus thoracicus*) ili manjih limfnih kanala (56). Iako je hilotoraks najčešći uzrok pleuralnog izljeva u prvim danima života (57), njegova je pojava rijetka s incidencijom od 1:5 775 do 1:100 000 živorođenih (58). Hilotoraks se većinom javlja na desnoj strani, a rijetko je i obostran (56). Hilotoraks može biti idiopatski ili spontani čiji je uzrok nepoznat, traumatski, najčešće nastao kao komplikacija operacija prirođenih srčanih grešaka, dijafragmalne hernije ili atrezije jednjaka, te hilotoraks koji nastaje kao posljedica venske kongestije uslijed tromboze ili tumora (59). Hilotoraks se može javljati izolirano ili može biti pridružen prirođenim anomalijama dišnog, limfnog sustava i kardiovaskularnog sustava (59). Hilotoraks je nerijetko povezan i s različitim sindromima, od kojih su najčešći Downov, Noonanov i Turnerov sindrom (56).

Hilotoraks može nastati već prenatalno. Kronični prenatalni pleuralni izljev može poremetiti normalno sazrijevanje pluća, uzrokovati plućnu hipoplaziju te progredirati do fetalnog hidropsa s posljedičnim porastom perinatalnog mortaliteta (57). Metode prenatalnog liječenja uključuju pleuralnu punkciju, postavljanje torako-amnijskog šanta i pleurodezu primjenom sklerozanta i imunostimulanta OK-432 (Picibanil) (59). Novorođenčad kojoj je liječenje hilotoraksa provedeno prije 34. tjedna trudnoće, ima bolje kliničko stanje po porodu i veću vjerojatnost povoljnog ishoda (57). Težina kliničke slike ovisi o količini akumulirane tekućine u pleuralnom prostoru i o stupnju kompresije plućnog parenhima (60). Dio novorođenčadi ima blage respiratorne simptome ili je asimptomatsko, dok u nekih nastaje po život opasan respiratorni distres koji zahtijeva hitnu drenažu (57). Kronični hilotoraks može uzrokovati malnutriciju i pothranjenost, rekurentne infekcije ili rezultirati smrtnim ishodom (56).

Dijagnoza hilotoraksa postavlja se na temelju radiološkog i/ili ultrazvučnog nalaza pleuralnog izljeva te biokemijskom i/ili citološkom analizom pleuralne tekućine dobivene torakocentezom. U bolesnika koji su oralno hranjeni, prisustvo hilomikrona izljevu daje mliječni izgled te se već makroskopski može posumnjati na dijagnozu. Konačna se dijagnoza temelji na elektroforezi lipoproteina i pozitivnom rezultatu Sudan III testa u uzorku (61). U pleuralnoj tekućini razina je triglicerida > 110 mg/dL, a omjer triglicerida i kolesterola u pleuralnoj tekućini i serumu > 1 (56). U bolesnika na potpunoj parenteralnoj prehrani, hilozni pleuralni izljev ne sadrži hilomikrone, bistar je i svijetložute boje, i nema povišene razine

triglicerida. U tih je bolesnika potrebno učiniti citološku analizu pleuralne tekućine (61). Ako je riječ o hilotoraksu, bit će prisutna predominantna limfocitoza (~90%) s brojem limfocita > 1000/mm^3 (56).

Konzervativna terapija hilotoraksa sastoji se od respiratorne potpore, ponavljanih torakocenteza ili postavljanja torakalne drenaže u svrhu olakšavanja respiratornih tegoba te totalne parenteralne prehrane s postupnim uvođenjem enteralne prehrane s niskim sadržajem masti (visoki udio srednjelančanih masnih kiselina i nizak udio dugolančanih masnih kiselina) (56). U prehrani se može koristiti i obrano majčino mlijeko (62). U slučaju negativnog terapijskog odgovora, može se započeti terapija somatostatinom i njegovim analogom oktreotidom. Mehanizam djelovanja oktreotida nije u potpunosti jasan, ali se pretpostavlja da uzrokujući vazokonstrikciju splanhničkih krvnih žila smanjuje gastrointestinalnu sekreciju i crijevnu apsorpciju što rezultira smanjenjem protoka limfe (63). Budući da u većine bolesnika hilotoraks nestaje primjenom konzervativne terapije, kirurško liječenje najčešće nije potrebno i indicirano je tek ako poboljšanje ne uslijedi tijekom četiri tjedna konzervativnog tretmana (61,64). U slučaju obilnog gubitka limfe drenažom (>50 mL/kg/dan), operacija može biti indicirana i ranije (12). Hilotoraks se kirurški liječi pleurodezom pomoću sklerozirajućih sredstava poput talka, fibrinskog ljepila, jodopovidona ili pak podvezivanjem torakalnog kanala (65).

3.2.1. Hilotoraks i prirođena dijafragmalna hernija

Incidencija hilotoraksa u bolesnika s PDH kreće se od 6 % do 27% (63). Etiologija nastanka hilotoraksa u bolesnika s PDH nije poznata. Neke teorije pretpostavljaju da hilotoraks nastaje kao rezultat izravne traume dijafragmalnih limfnih žila tijekom operacije, ozljede limfnih žila unutar hernijske vrećice prilikom njene ekscizije ili zbog malih oštećenja torakalnih limfnih vodova nastalih zbog fenomena protutlaka nakon uklanjanja prolabiranog trbušnog sadržaja (66–68). Nadalje, pretpostavljene su i druge, nekirurške, teorije nastanka hilotoraksa prema kojima hilotoraks nastaje zbog povećanja hidrostatskog tlaka u limfnim žilama uslijed vanjske kompresije ili povećanja središnjeg venskog tlaka zbog tromboze središnje vene ili zbog povećanja intratorakalnog tlaka uslijed mehaničke ventilacije (69).

Moguće je da hilotoraks nastaje kao posljedica PDH pridružene malformacije limfnih žila, što bi objasnilo pojavu obostranih kao i izljeva na kontralateralnoj strani od defekta (69–71). U dosad provedenim istraživanjima, kao rizični čimbenici za nastanak hilotoraksa u bolesnika s PDH spominju se upotreba zakrpe (66,67), prenatalno postavljanje dijagnoze te uporaba ECMO-a (71,72). Ipak, navedeni rizični čimbenici nisu prepoznati u drugim kliničkim istraživanjima (68,70,72).

Hilotoraks u bolesnika s PDH ne uzrokuje povećanje smrtnosti, ali je povezan s većim pobolijevanjem, prolongiranom mehaničkom ventilacijom, duljom ovisnošću o kisiku i duljim trajanjem hospitalizacije u usporedbi s bolesnicima s PDH koji nisu imali hilotoraks (67–69,73). Kompresija plućnog parenhima limfnim sadržajem dodatno ugrožava plućnu funkciju koja je već narušena plućnom hipoplazijom (68). Zbog gubitka limfe, hilotoraks predstavlja značajan rizik za razvoj hipoproteinemije, pothranjenosti i leukopenije (60,67,68,74). U slučaju refraktornog kroničnog hilotoraksa moguć je razvoj imunodeficijencije, uključujući i oštećenje humoralnog (zbog hipogamaglobulinemije) i staničnog (zbog gubitka T-stanica) imunosnog odgovora (56). Iako neka istraživanja navode limfopeniju nastalu zbog gubitka limfe rizičnim čimbenikom za pojavu infekcija i bakterijske ili gljivične sepse (68,69), u drugima nije pronađena takva povezanost (75).

4. Cilj rada

Cilj je ovog diplomskog rada odrediti incidenciju hilotoraksa u bolesnika s PDH liječenih u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb, opisati i usporediti demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika s hilotoraksom i onih bez hilotoraksa te ispitati postoje li čimbenici rizika za nastanak hilotoraksa.

5. Metode i ispitanici

Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje bolesnika s Bochdalekovom PDH koji su liječeni u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb od rujna 1997. godine do siječnja 2022. godine. Zavod za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb referentni je centar Ministarstva zdravstva za pedijatrijsku i neonatalnu intenzivnu medicinu u kojemu se liječe većina novorođenčadi s prirođenim malformacijama u Republici Hrvatskoj.

Iz istraživanja su isključeni bolesnici koji su umrli u prvih sedam dana života (morbidundni prilikom primitka, *N*=29), bolesnici s PDH kasne prezentacije (iza 30. dana života, *N*=3), bolesnici sa složenim oblicima PDH zbog kompleksnih pridruženih malformacija ili kromosomskih anomalija (*N*=4) te oni s letalnim sindromima (*N*=2). Dvoje bolesnika isključeno je zbog nekompletne medicinske dokumentacije.

Iz medicinske dokumentacije izdvojeni su osnovni demografski i perinatalni podatci bolesnika (spol, gestacijska dob, rodna masa, prenatalna dijagnoza, Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, za svakog je bolesnika izračunat stupanj težine bolesti prema formuli za određivanje vjerojatnosti za preživljenje [eng. *probability of survival*, POS]), podatci o prisutnosti pridruženih anomalija, podatci o morfološkim karakteristikama dijafragmalnog defekta (lijeva/desna PDH, postojanje hernijske vrećice, stupanj hernijacije abdominalnih organa: jetra intratorakalno/ intraabdominalno), podatci o liječenju (mehanička ventilacija, primjena iNO-a, vrsta operacije: zatvaranje defekta zakrpom/primarno zatvaranje defekta, dob u vrijeme operacije), podatci o duljini hospitalizacije i podatci o ishodu (preživljenje/smrtni ishod). Izdvojeni su i nalazi krvnih pretraga: apsolutni broj limfocita i udio limfocita u prvih 30 dana života (ili kraće u slučaju smrtnog ishoda ili otpusta iz Zavoda prije tridesetog dana života). Referentne vrijednosti

limfocita određne su prema Amatuni et al. (76), pri čemu limfopenija predstavlja vrijednost limfocita manju od 2700 $10^3/\mu L$.

U bolesnika s hilotoraksom dodatno su izdvojeni podatci o dobi prilikom postavljanja dijagnoze, udjelu limfocita/koncentraciji triglicerida u pleuralnoj tekućini, ukupnom trajanju izljeva, volumenu drenirane tekućine i modalitetima liječenja hilotoraksa.

Bolesnici su kategorizirani u dvije skupine, bolesnici s PDH i hilotoraksom i bolesnici s PDH bez hilotoraksa, te su uspoređeni prema svim izdvojenim karakteristikama. Dijagnoza hilotoraksa temeljila se na radiološkom i/ili ultrazvučnom nalazu pleuralnog izljeva te biokemijskoj i/ili citološkoj analizi pleuralne tekućine dobivene torakocentezom.

S obzirom na to da ovo istraživanje obuhvaća vremenski period od 25 godina, ograničenja su ovog istraživanja promjena dijagnostičkih metoda, modaliteta liječenja i preživljenja bolesnika te, zbog retrospektivne naravi ovog istraživanja, nedostatak dijela medicinske dokumentacije.

Podatci su analizirani pomoću računalnog statističkog programa *jamovi* (verzija 2.2.5.). Općenite su karakteristike promatranih skupina bolesnika prikazane metodama deskriptivne statistike, a usporedba je promatranih skupina bolesnika izvedena primjenom bivarijante statističke metode prilikom koje su korišteni χ^2 kvadrat za kategorijske varijable, Studentov t-test za numeričke varijable čija je raspodjela normalna i Mann-Whitneyev U-test za numeričke varijable čija raspodjela odstupa od normalne. Statistički su značajnima smatrane p vrijednosti $< 0,05$.

6. Rezultati

Analiziran je 81 bolesnik. 51 (63%) je bilo muškog spola. Prenatalna dijagnoza PDH postavljena je u 32 bolesnika (39,5%) u prosječnoj gestacijskoj dobi 28,8 ± 6,6 tjedana (raspon 13,0-41,4 tj.). Prosječna je gestacijska dob pri rođenju bolesnika bila 38,2 ± 2,4 tjedana (raspon 29,7-41,6 tj.). Šesnaest bolesnika (19,8%) rođeno je prijevremeno. Prosječna rodna masa iznosila je 3,02 ± 0,70 kg (raspon 1,27 - 4,34 kg). Pet bolesnika (6,2%) bilo je malo za gestacijsku dob (< 3.c.), dok su ostali bili eutrofična novorođenčad. Apgar zbroj u prvoj je minuti iznosio 6,8 ± 2,5, a 7,3 ± 2,3 u petoj minuti. 49 bolesnika (62%) imalo je visoku, 23 bolesnika srednju (29%) i 7 bolesnika (9%) nisku izračunatu vjerojatnost preživljenja (eng. *probability of survival score*, POS), a prosječna vjerojatnost za preživljenje bolesnika iznosila je 69,5% ± 23,4%.

Skupine bolesnika s i bez hilotoraksa nisu se razlikovale s obzirom na spol, učestalost prenatalne dijagnoze, gestacijsku dob, rodnu masu, Apgar zbroj u prvoj i petoj minuti te vjerojatnost preživljenja. PDH se u bolesnika s hilotoraksom značajno ranije prenatalno prepoznavala (21,4 ± 7,3 tjedana), u usporedbi s bolesnicima koji nisu razvili hilotoraks (30,2 ± 5,6 tjedana) (p = 0,004, Studentov t-test) (*Tablica 1.*).

Pridružene anomalije drugih organskih sustava imalo je 50 (61,7%) bolesnika. U promatranoj skupini bolesnika zabilježene su 72 pridružene anomalije. U 20 je bolesnika (24,7%) zabilježena pojava anomalija više organskih sustava, od čega je 18 (22,2%) bolesnika imalo anomalije dva, a 2 bolesnika (2,5%) anomalije tri organska sustava. Anomalije gastrointestinalnog sustava bile su najčešće i zabilježene su u 16 (19,8%) bolesnika. Anomalije urogenitalnog sustava zabilježene su u 13 bolesnika (16,1%), kriptorhizam u 15 od 51 muških bolesnika (29,4%), anomalije kardiovaskularnog sustava u 13 bolesnika (16,1%), anomalije koštanog sustava u 10 bolesnika (12,4%), anomalije središnjeg živčanog sustava u 2 bolesnika (2,5%), a troje bolesnika (3,7%) imalo je kromosomske anomalije. Značajne razlike u učestalosti pridruženih anomalija i u učestalosti anomalija pojedinih organskih sustava između dvije promatrane skupine bolesnika nisu pronađene (*Tablica 2.*).

Tablica 1. Usporedba demografskih karakteristika i prediktora ishoda bolesnika s hilotoraksom i bolesnika bez hilotoraksa

	PDH s hilotoraksom (*N* = 18)	PDH bez hilotoraksa (*N* = 63)	p vrijednost
Muški spol	11 (61,1)	40 (63,5)	0,854[a]
Prenatalna dijagnoza	5 (27,8)	27 (42,9)	0,248[a]
Prenatalna dijagnoza - GD (tj)	21,4 ± 7,3	30,2 ± 5,6	0,004[b]*
GD pri rođenju (tj)	39,0 ± 1,7	38,0 ± 2,5	0,176[c]
Rodna masa (kg)	3,25 ± 0,46	2,96 ± 0,67	0,099[c]
SGA	1 (5,56)	4 (6,35)	0,902[a]
Apgar zbroj u 1. minuti	5,8 ± 2,7	7,2 ± 2,4[1]	0,062[c]
Apgar zbroj u 5. minuti	6,6 ± 2,2	7,5 ± 2,3[1]	0,079[c]
Vjerojatnost za preživljenje	0,675 ± 0,202	0,701 ± 0,244[1]	0,437[c]
1 - visoka	9 (50)	40 (65,6)	
2 - srednja	8 (44,4)	15 (24,6)	0,242[a]
3 - niska	1 (5,6)	6 (9,8)	

Kratice: PDH - prirođena dijafragmalna hernija, *N* - broj bolesnika, GD - gestacijska dob, tj - tjedni, SGA - nedostašče, novorođenče malo za gestacijsku dob (eng. *small for gestational age*).

Vrijednosti su prikazane kao broj (%) i prosječna vrijednost ± standardna devijacija.

[1]Nedostaju podatci za dva bolesnika (*N*=61).

[a] χ^2 test, [b] Studentov t-test, [c] Mann-Whitneyev U-test

*$p < 0,05$

Tablica 2. Usporedba pojavnosti pridruženih anomalija u bolesnika s hilotoraksom i bolesnika bez hilotoraksa

	PDH s hilotoraksom (*N*=18)	PDH bez hilotoraksa (*N*=63)	p vrijednost
Pridružene anomalije	10 (55,6)	40 (63,5)	0,541[a]
Anomalije više organskih sustava	5 (27,8)	15 (23,8)	0,731[a]
Anomalije GI sustava	2 (11,1)	14 (22,2)	0,296[a]
Anomalije urogenitalnog sustava	3 (16,7)	10 (15,9)	0,936[a]
Kriptorhizam[1]:	3 (27,3)	12 (30)	0,860[a]
Lijevi	2 (18,2)	4 (10)	
Desni	0 (0)	2 (5)	0,736[a]
Obostrani	1 (9,1)	6 (15)	
Anomalije kardiovaskularnog sustava	4 (22,2)	9 (14,3)	0,419[a]
Anomalije koštanog sustava	3 (16,7)	7 (11,1)	0,527[a]
Anomalije CNS-a	0 (0)	2 (3,2)	0,444[a]
Kromosomske abnormalnosti[2]	0 (0)	3 (4,8)	0,345[a]

Kratice: PDH - prirođena dijafragmalna hernija, *N* - broj bolesnika, GI - gastrointestinalni, CNS - središnji živčani sustav

Vrijednosti su prikazane kao broj (%).

[1]Prema broju muških bolesnika, *N*=11 i *N*=40.

[2]Minor malformacijske stigme (*N*=1), kromosomske anomalije (*N*=2).

[a]χ^2 test

Dijafragmalna hernija je u 72 (88,9%) bolesnika bila s lijeve strane, a jetra se nalazila intratorakalno u 19 (26,4%) bolesnika. Desnostranu dijafragmalnu herniju imalo je 9 bolesnika (11,1%) i jetra se u svih bolesnika nalazila intratorakalno. Hernijska vrećica zabilježena je u 11 (13,6%) bolesnika, to jest, u 8 bolesnika s ljevostranom i 3 bolesnika s desnostranom PDH. Nedostatak cijele hemidijafragme zabilježen je u 4 (4,9%) bolesnika. Među promatranim skupinama bolesnika nije bilo razlike s obzirom na morfološke karakteristike dijafragmalnog defekta (*Tablica 3.*).

Svi su bolesnici operirani u prosječnoj dobi od 2,7 dana (raspon 5,5 sati - 15,6 dana). Dijafragmalni defekt primarno je zatvoren u 67 bolesnika (82,7%), a zakrpom u 14 bolesnika (17,3%; u 11 bolesnika korištena je zakrpa od umjetnog materijala, u dvoje bolesnika defekt je zatvoren mišićnim režnjem, a u jednog kombinacijom umjetne i prirodne zakrpe). Preživjeli bolesnici u prosjeku su mehanički ventilirani 12,3 dana (raspon 5,0 sati - 69,5 dana). Inhalacijski dušik-II-oksid (iNO) korišten je u 28 (34,6%) bolesnika. Sepsa je zabilježena u 12 (14,8%) bolesnika. Preživjeli su bolesnici prosječno bili hospitalizirani 48,7 ± 48,5 dana. Umrlo je 8 (9,9%) bolesnika.

Statistički je značajna razlika u duljini trajanja mehaničke ventilacije pri čemu su bolesnici s hilotoraksom prosječno mehanički ventilirani 19,9 ± 13,9 dana, a bolesnici bez hilotoraksa 10,2 ± 13,0 dana ($p < 0,001$, Mann-Whitney U test). Statistički je značajna razlika i u trajanju hospitalizacije, pri čemu su bolesnici s hilotoraksom prosječno hospitalizirani 81,3 ± 78,6 dana, a bolesnici bez hilotoraksa 39,5 ± 31,2 dana ($p < 0,001$, Mann-Whitney U test) (*Tablica 3.*).

Tablica 3. Usporedba morfoloških karakteristika dijafragmalnog defekta i kliničkih karakteristika bolesnika s hilotoraksom i bolesnika bez hilotoraksa

	PDH s hilotoraksom (*N* = 18)	PDH bez hilotoraksa (*N* = 63)	p vrijednost
Tip PDH			
Ljevostrana PDH	15 (83,3)	57 (90,5)	0,395[a]
Jetra u prsištu	3 (20)	16 (28,1)	
Desnostrana PDH	3 (16,7)	6 (9,5)	
Jetra u prsištu	3 (100)	6 (100)	
Smještaj jetre			
Jetra u prsištu	6 (33,3)	22 (34,9)	0,901[a]
Jetra u abdomenu	12 (66,6)	41 (65,1)	
Hernijska vrećica	2 (11,1)	9 (14,3)	0,729[a]
Dijafragmalna ageneza	0 (0)	4 (6,3)	0,273[a]
Mehanička ventilacija[1] (dani)	19,9 ± 13,9	10,2 ± 13,0	<0,001[b]*
iNO	9 (50)	19 (30,2)	0,119[a]
Dob pri operaciji (dani)	2,8 ± 2,5[2]	2,6 ± 2,6	0,865[b]
Operacija:			
Primarno zatvaranje	16 (88,9)	51 (80,9)	0,432[a]
Zatvaranje zakrpom	2 (11,1)	12 (19,1)	
Sepsa	4 (22,2)	8 (12,7)	0,316[a]
Duljina hospitalizacije[1]	81,3 ± 78,6	39,5 ± 31,2	<0,001[b]*
Smrtni ishod	2 (11,1)	6 (9,5)	0,842[a]

Kratice: PDH - prirođena dijafragmalna hernija, *N* - broj bolesnika, iNO - inhalacijski dušik-II-oksid.

Vrijednosti su prikazane kao broj (%) i prosječna vrijednost ± standardna devijacija.

[1]Preživjeli bolesnici, *N*=16 i *N*=57.

[2]Nedostaju podatci za jednog bolesnika s hilotoraksom (*N*=17).

[a]χ^2 test, [b]Mann-Whitney U-test

*$p < 0,05$

U skupini bolesnika s hilotoraksom, 15 (83,3%) je imalo izljev na lijevoj strani, 1 (5,6%) na desnoj, a 2 (11,1%) su bolesnika imala obostrani izljev. Hilotoraks je dijagnosticiran u prosječnoj dobi od 9,4 ± 5,0 dana.

U enteralno hranjenih bolesnika (*N*=5) hilotoraks je dijagnosticiran biokemijskom analizom izljeva, to jest, nalazom visoke koncentracije triglicerida (>1,1 mmol/L), a u bolesnika na potpunoj parenteralnoj prehrani (*N*=13) dijagnoza je potvrđena prisustvom visokog udjela limfocita (>90%). U dvoje je bolesnika učinjena kvalitativna analiza, a u 11 je bolesnika udio limfocita kvantificiran i u prosjeku je iznosio 90,5 ± 2,8 %. Torakalna drenaža postavljena je u svih bolesnika, a drenaža je sadržaja u prosjeku trajala 18,1 ± 17,8 dana.

Svi su bolesnici konzervativno liječeni; u 15 (83,3%) bolesnika obustavljen je enteralni unos, a enteralna prehrana započeta je mliječnim pripravkom s visokim udjelom srednjelančanih masnih kiselina (*Monogen*) u 10 (56%) bolesnika. Ostala obilježja drenaže prikazana su u *Tablici 4*.

Tablica 4. Obilježja torakalne drenaže u bolesnika s prirođenom dijafragmalnom hernijom i hilotoraksom

	N	M	SD	SE	MD	IKR	Asi	SWp
Dob pri dg. hilotoraksa (d)	18	9,4	5	1,2	9,0	5,25	0,20	0,371
Udio limfocita u punktatu (%)	11	90,5	9,2	2,8	96,5	10,8	-1,31	0,020
Trajanje drenaže (d)	18	18,1	17,8	4,2	14,0	6,8	3,18	<0,001
Najveća dnevna drenaža (ml/kg/d)	18	25,8	12	2,8	23,5	14,9	1,10	0,235
Dob pri najvećoj dnevnoj drenaži (d)	18	13,5	14,5	3,4	7,5	8,0	2,43	<0,001
Prosječna dnevna drenaža (ml/kg/d)	18	11,7	5,8	1,4	11,0	4,1	2,44	<0,001
Ukupna drenaža (ml/kg)	18	213	200	47,2	132	148	1,63	<0,001

Kratice: *N* - broj bolesnika, M - srednja vrijednost, SD - standardna devijacija, SE - standardna pogreška srednje vrijednosti (eng. *standard error of Mean*), MD - medijan, IKR - interkvartilni raspon, ASI - asimetrija distribucije (eng. *skewness*), SWp - p vrijednost Shapiro-Wilkovog testa.

Limfopenija je u prvom danu života bila prisutna u 14 (17,7%) bolesnika. Najmanji je broj limfocita prosječno iznosio 4,87 ± 5,34 10^3/μL, a dob pri kojoj je izmjeren najmanji broj limfocita bila je prosječno 4,78 ± 4,83 dana. Najmanji je udio limfocita prosječno iznosio 12,8 ± 8,6 %, a bolesnici su najmanji udio limfocita imali u prosječnoj dobi od 4,77 ± 5,10 dana. Između dvije grupe bolesnika nema statistički značajne razlike u učestalosti limfopenije u prvom danu života i u dobi pri kojoj su izmjereni najmanji broj i udio limfocita. Statistički je značajna razlika u najmanjem apsolutnom broju limfocita koji je u bolesnika s hilotoraksom prosječno 1,29 ± 0,60 10^3/μL, a u bolesnika bez hilotoraksa 2,22 ± 1,90 10^3/μL (p=0,003, Mann-Whitney U-test) i u najmanjem udjelu limfocita koji je u bolesnika s hilotoraksom 7,83 ± 3,91 %, a u bolesnika bez hilotoraksa 14,30 ± 9,05 % (p <0,001, Mann-Whitney U-test) (*Tablica 5.*).

Tablica 5. Usporedba učestalosti limfopenije u prvom danu života te najmanjem broju i udjelu limfocita u bolesnika s hilotoraksom i bolesnika bez hilotoraksa

	PDH s hilotoraksom (*N* = 18)	PDH bez hilotoraksa (*N* = 61)	p vrijednost
Limfopenija u 1. danu života[2]	4 (22,2%)	10 (16,4%)	0,569[a]
Najmanji broj limfocita (10^3/μL)	1,29 ± 0,60[1]	2,22 ± 1,90[1]	0,003[b]*
Dob pri najmanjem broju limfocita (d)	4,78 ± 4,83[1]	4,90 ± 5,52[1]	0,953[b]
Najmanji udio limfocita (%)	7,83 ± 3,91[1]	14,30 ± 9,05[1]	<0,001[b]*
Dob pri najmanjem udjelu limfocita (d)	5,33 ± 5,34[1]	4,61 ± 5,06[1]	0,297[b]

Kratice: PDH - prirođena dijafragmalna hernija, *N* - broj bolesnika, d - dani.

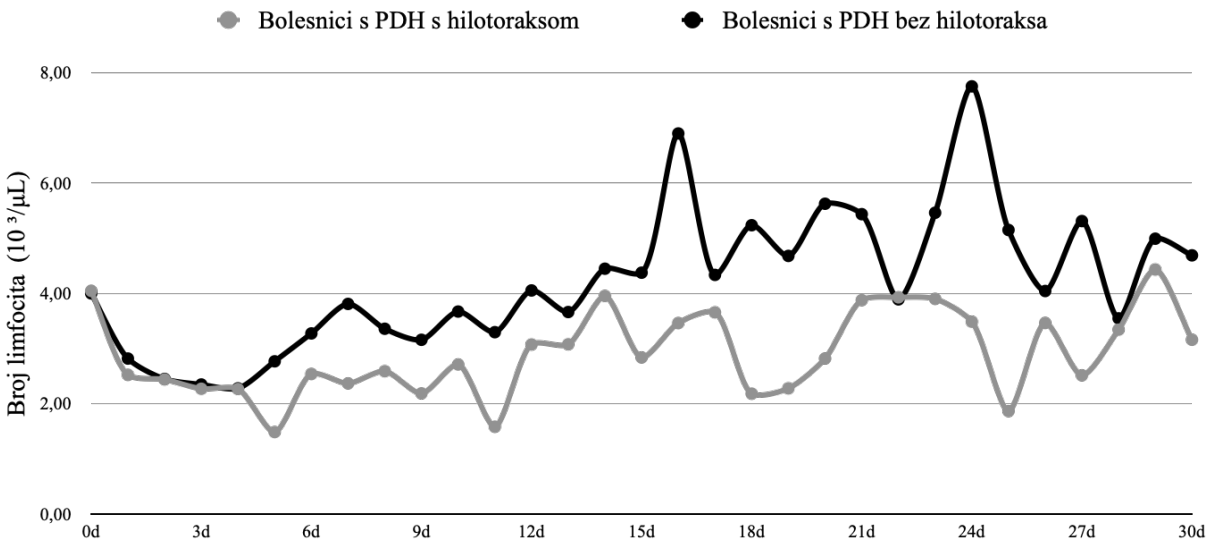
[1]Vrijednosti su prikazane kao broj (%) i prosječna vrijednost ± standardna devijacija.

[2]Referentne vrijednosti limfocita prema Amatuni et al. (76).

[a]χ^2 test, [b]Mann-Whitney U-test

*p < 0,05

Na *Grafikonu 1.* prikazano je dnevno kretanje apsolutnog broja limfocita u prvih 30 dana života u obje skupine bolesnika. Broj je limfocita tijekom prva četiri dana života približno jednak u obje skupine bolesnika i u obje se skupine bolesnika broj limfocita smanjuje. Nakon četvrtog dana života, broj je limfocita manji u bolesnika koji su imali hilotoraks. U bolesnika bez hilotoraksa broj je limfocita najmanji četvrti dan, a nakon četvrtog dana broj se limfocita postupno povisuje do kraja drugog tjedna života kada broj limfocita dostiže vrijednost koju su bolesnici imali u prvom danu života, neposredno nakon rođenja. S druge strane, u skupini bolesnika s hilotoraksom, broj limfocita ostaje na približno istoj vrijednosti do kraja drugog tjedna života kada počinje rasti. Iako nakon drugog tjedna života broj limfocita u obje skupine bolesnika oscilira, bolesnici s hilotoraksom imaju manji broj limfocita u cijelom promatranom periodu (*Grafikon 1.*).



Grafikon 1. Linijski dijagram kretanja apsolutnog broja limfocita po danima u bolesnika s prirođenom dijafragmalnom hernijom i hilotoraksom i bolesnika s prirođenom dijafragmalnom hernijom bez hilotoraksa.

[a]Prikazani su medijani apsolutnog broja limfocita.

Statistički je značajna razlika u broju limfocita između dvije skupine bolesnika zabilježena u dobi od 5 ($p = 0,002$, Studentov t-test), 7 ($p = 0,034$, Studentov t-test), 11 ($p = 0,011$, Studentov t-test), 16 ($p = 0,005$, Studentov t-test), 20 ($p = 0,014$, Studentov t-test) i 25 dana ($p = 0,042$, Studentov t-test) (*Tablica 6.).*

Tablica 6. Usporedba apsolutnog broja limfocita u odabranim danima u bolesnika s hilotoraksom i bolesnika bez hilotoraksa

Dob	PDH s hilotoraksom ($N = 18$)	PDH bez hilotoraksa ($N = 61$)	p vrijednost
5 dana	1,59 ± 0,88[1]	2,83 ± 1,10[1]	0,002[a]*
7 dana	2,51 ± 1,29[1]	3,58 ± 1,52 [1]	0,034[a]*
11 dana	2,21 ± 1,30[1]	3,71 ± 1,12[1]	0,011[a]*
16 dana	3,41 ± 1,05[1]	6,56 ± 2,10 [1]	0,005[a]*
20 dana	3,22 ± 1,22[1]	5,47 ± 1,50[1]	0,014[a]*
25 dana	2,20 ± 1,47[1]	4,83 ± 1,80[1]	0,042[a]*

Kratice: PDH - prirođena dijafragmalna hernija, *N* - broj bolesnika.

[1]Vrijednosti su prikazane u obliku: prosječna vrijednost ± standardna devijacija.

[a]Studentov t-test

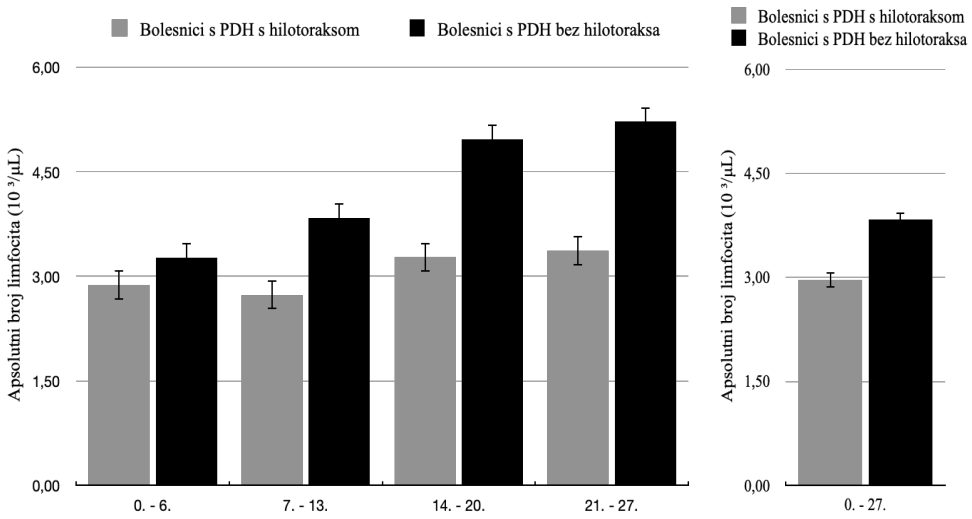
*$p < 0,05$

Usporedili smo prosječne tjedne vrijednosti limfocita u prva četiri tjedna života između dvije skupine bolesnika (*Grafikon 2.*, lijevo).

U bolesnika koji su imali hilotoraks, prosječna tjedna vrijednost apsolutnog broja limfocita nije se značajnije mijenjala u prva četiri tjedna života. Prosječni je broj limfocita najmanji u drugom, a najveći u četvrtom tjednu života, a broj je limfocita u četvrtom tjednu za 23% veći u odnosu na broj limfocita u drugom tjednu. S druge strane, u bolesnika bez hilotoraksa, prosječni tjedni broj limfocita najmanji je u prvom, a najveći u četvrtom tjednu, i raste sa svakim tjednom života. Broj je limfocita u četvrtom tjednu za 60% veći od broja limfocita u prvom tjednu. Najveći porast prosječne tjedne vrijednosti limfocita u obje je skupine bolesnika u trećem tjednu života, a stope rasta iznose 19% u bolesnika s hilotoraksom i 30% u bolesnika bez hilotoraksa. Prosječni tjedni broj limfocita u sva četiri tjedna manji je u bolesnika koji su imali hilotoraks. Najmanja je razlika u prvom tjednu života, u kojem je broj limfocita za 14% veći u bolesnika koji nisu imali hilotoraks, a razlika nije statistički značajna ($p = 0,134$, Studentov t-test). Razlika u prosječnom tjednom broju limfocita svakim se tjednom povećava te je broj limfocita u bolesnika bez hilotoraksa za 40% veći u drugom, za 52% u trećem i za 55% veći u četvrtom tjednu života. Razlika u prosječnom tjednom broju limfocita statistički je

značajna u drugom ($p < 0,001$, Studentov t-test), trećem ($p < 0,001$, Studentov t-test) i četvrtom ($p < 0,001$, Studentov t-test) tjednu života (*Grafikon 2.*,lijevo).

Prosječna je vrijednost broja limfocita u prvih 28 dana života za 29% veća u bolesnika bez hilotoraksa. Pronađena razlika u apsolutnom broju limfocita statistički je značajna ($p < 0,001$, Studentov t-test) (*Grafikon 2.*, desno).



Grafikon 2. Sedmodnevni presjek prosječne vrijednosti apsolutnog broja limfocita (lijevo) i prosječna vrijednost apsolutnog broja limfocita u prvih četiri tjedna života (desno) u bolesnika s prirođenom dijafragmalnom hernijom s hilotoraksom i bolesnika s prirođenom dijafragmalnom hernijom bez hilotoraksa.

[a]Prikazane su prosječne vrijednosti apsolutnog broja limfocita ± SEM (eng. *standard error of Mean*, standardna pogreška srednje vrijednosti).

7. Rasprava

Demografske i perinatalne karakteristike naših ispitanika u skladu su s karakteristikama bolesnika s PDH u dosadašnjim istraživanjima. Bolesnici s PDH češće su muškog spola (63%), većinom su donešena novorođenčad (80,2%), a samo 6,2% bolesnika bilo je nedostaščad (<3. centila). U ovom istraživanju nisu nađene razlike između dvije skupine bolesnika u demografskim i perinatalnim karakteristikama.

U našoj kohorti bolesnika, koja obuhvaća bolesnike liječene od rujna 1997. godine do siječnja 2022. godine, prenatalna dijagnoza PDH postavljena je u 40% bolesnika, tj. 42,5% ako se ubroje i bolesnici koji su isključeni iz istraživanja. To je manje u usporedbi s rezultatima europskih populacijskih istraživanja prema kojima se PDH prenatalno otkriva u 50-60% bolesnika (77,78). Međutim, prenatalno prepoznavanje PDH bilježi znatno veću učestalost tijekom vremena pa je tako od rujna 1997. godine do kraja 2010. godine prenatalna dijagnoza postavljena u 24% bolesnika, a od početka 2011. godine do kraja istraživanja u 50% bolesnika naše kohorte (p=0,02, χ^2 test). Statistička značajnost zadržava se i ako se pribroje i isključeni bolesnici (31,6% do kraja 2010. god. *vs.* 52,4% od 2011. god. do kraja istraživanja; p=0,02, χ^2 test).

Iako se učestalost postavljanja dijagnoze nije razlikovala u dvije promatrane skupine bolesnika, pronađena je značajna razlika u gestacijskoj dobi u kojoj se PDH prenatalno otkrivala (p=0,004, Studentov t-test). U bolesnika koji su razvili hilotoraks, PDH se prenatalno dijagnosticirala prosječno devet tjedana ranije (21,4 ± 7,3 tjedana) u odnosu na bolesnike koji nisu razvili hilotoraks (30,2 ± 5,6 tjedana). Iako se predmnijeva da je postavljanje prenatalne dijagnoze u ranijoj gestaciji karakteristika većih dijafragmalnih defekata i bolesnika koji se postnatalno prezentiraju kompliciranijim kliničkim tijekom, s obzirom na činjenicu da se morfološke karakteristike PDH nisu razlikovale među skupinama naših bolesnika, ne možemo isključiti mogućnost da je uzrok statistički značajne razlike u vremenu postavljanja dijagnoze pristranost zbog selekcije bolesnika u istraživanju. U promatranoj kohorti 89% bolesnika imalo je ljevostranu (26,4% s intratorakalno smještenom jetrom), a 11% bolesnika desnostranu PDH. U svih bolesnika s desnostranom PDH, jetra je bila smještena intratorakalno. Bolesnici s PDH kojima je jetra smještena intratorakalno najrizičnija su skupina bolesnika za razvoj teške hipoplazije pluća i plućne hipertenzije te imaju veći rizik od smrtnog ishoda (79). Dvije skupine bolesnika nisu se razlikovale prema morfološkim karakteristikama hernije.

U većine bolesnika (82,7%) dijafragmalni je defekt primarno zatvoren, a u manjem je broju bolesnika (17,3%) defekt zatvoren uporabom zakrpe. S obzirom na to da se u KBC-u Zagreb ne provodi torakoskopska operacija, svi su bolesnici operirani standardnim kirurškim pristupom putem transabdominalnog reza. Nije pronađena razlika u načinu zatvaranja (primarno zatvaranje *vs.* zakrpa) dijafragmalnog defekta između dvije skupine bolesnika, a budući da je veličina dijafragmalnog defekta odlučujući čimbenik za odluku o načinu zatvaranja (53), posredno možemo zaključiti da nije bilo ni značajne razlike u veličini defekta u dvije skupine bolesnika. Uporaba zakrpe u nekim je istraživanjima izdvojena kao rizični čimbenik za nastanak hilotoraksa (66–68). U ovom, ali i u drugim istraživanjima (69,70), nije pronađena razlika u incidenciji hilotoraksa u bolesnika čiji je defekt zatvoren zakrpom te uporaba zakrpe nije bila rizični čimbenik za nastanak hilotoraksa.

Najšire su prihvaćene teorije da je hilotoraks u bolesnika s PDH posljedica ozljede limfnih žila koja nastaje tijekom operacije, između ostalog i ozljedom limfnih struktura u hernijskoj vrećici prilikom njene ekscizije ili zbog ozljede limfnih žila uslijed pritiska prolabiranih organa (70,72). S obzirom da u našoj kohorti nije pronađena razlika u vrsti operacije (operacijski pristup, način zatvaranja defekta), nisu zabilježeni neželjeni događaji prilikom operacije, učestalost hilotoraksa nije bila veća u bolesnika s hernijskom vrećicom, a skupine bolesnika nisu se razlikovale ni prema morfološkim karakteristikama dijafragmalnog defekta (strana hernijacije, prolaps jetre), navedeni mehanizmi nisu plauzibilni. Slični rezultati prikazani su i u drugim istraživanjima (69,71). Uzimajući u obzir veliku učestalost pridruženih anomalija u bolesnika s PDH, moguće je da hilotoraks u bolesnika s PDH nastaje zbog prirođene malformacije limfnog sustava (69–71). U ovom istraživanju većina bolesnika s PDH (61,7%) imala je pridružene anomalije organskih sustava, a u četvrtine bolesnika (24,7%) otkrivene su anomalije više organskih sustava. Najčešće pridružene anomalije bile su anomalije gastrointestinalnog sustava (19,8%) i kriptorhizam (29,4% muških bolesnika). U dvije promatrane skupine bolesnika nisu pronađene razlike u učestalosti pridruženih anomalija ni u učestalosti anomalija pojedinih organskih sustava.

Smrtni ishod uslijedio je u 8 (9,9%) bolesnika. Nije pronađena razlika u smrtnosti između dvije skupine bolesnika. Među umrlim bolesnicima, 7 (87,5%) je imalo ljevostranu i jedan (12,5%) desnostranu PDH, a jetra je intratorakalno bila smještena u 7 (77,8%) bolesnika. Smrtnost u skupini bolesnika s intratorakalno smještenom jetrom naše kohorte iznosio je 21,4% (26,3% u bolesnika s ljevostranim PDH i 11,1% u bolesnika s desnostranom PDH). Manja smrtnost naših

bolesnika u odnosu na općenito visoku smrtnost koja se bilježi u bolesnika s PDH može se pripisati selekciji bolesnika tj. isključenju morbidundnih bolesnika, bolesnika sa složenim pridruženim malformacijama, kromosomskim anomalijama i letalnim sindromima. Sukladno dosadašnjim saznanjima (67,68,73), bolesnici s hilotoraksom značajno su dulje mehanički ventilirani (p <0,001, Mann-Whitney U-test) i bili su dulje hospitalizirani (p <0,001, Mann-Whitney U-test).

Analiziran je 81 bolesnik s PDH, a 18 (22%) bolesnika imalo je hilotoraks što je u skladu s podatcima iz literature (63,71,73). I ovo istraživanje, u skladu s istraživanjima u drugim centrima (66,70), potvrđuje da se hilotoraks povlači konzervativnim liječenjem te da u većini slučajeva nema potrebe za kirurškim liječenjem hilotoraksa. Svi bolesnici s hilotoraksom liječeni su obustavom enteralnog unosa te primjenom totalne parenteralne prehrane i torakalne drenaže, a u 10 (56%) bolesnika uvedena je enteralna prehrana mliječnim pripravkom s visokim udjelom srednjelančanih masnih kiselina.

U dosad provedenim kliničkim istraživanjima utvrđeno je da je limfopenija jedna od mogućih komplikacija u bolesnika s refraktornim kongenitalnim hilotoraksom. O promjenama broja limfocita u bolesnika s PDH i hilotoraksom nema provedenih istraživanja. Između bolesnika s i bez hilotoraksa u ovom je istraživanju pronađena značajna razlika u najmanjem izmjerenom apsolutnom broju limfocita (p=0,003, Mann-Whitney U-test), najmanjem udjelu limfocita u prvih 30 dana života (p <0,001, Mann-Whitney U-test) i prosječnom apsolutnom broju limfocita u drugom, trećem i četvrtom tjednu života (p <0,001, Studentov t-test). U prvih 28 dana života prosječni je apsolutni broj limfocita u bolesnika bez hilotoraksa za 29% bio veći u odnosu na prosječni broj limfocita u bolesnika s hilotoraksom (p <0,001, Student t-test) što potvrđuje da bolesnici s PDH i hilotoraksom imaju značajno manji broj limfocita od bolesnika bez hilotoraksa.

Značajno manji broj limfocita u bolesnika s hilotoraksom pronađen je i prije nastanka hilotoraksa. Dijagnoza hilotoraksa postavljena je u prosječnoj dobi od 9,4 ± 5,0 dana, a apsolutni je broj limfocita u bolesnika s hilotoraksom u dobi od 5 dana (p=0,002, Studentov t-test) i 7 dana (p=0,034, Studentov t-test), dakle prije dijagnoze hilotoraksa, bio značajno manji od broja limfocita u bolesnika bez hilotoraksa. Uzimajući u obzir pronađene razlike u broju limfocita prije postavljanja dijagnoze hilotoraksa, manji broj limfocita u PDH mogao bi poslužiti kao klinički marker za nastanak hilotoraksa. Iako su u obje skupine bolesnika

najmanji broj i udio limfocita prosječno bili u petom danu života (dob od 4,8 dana), isti su značajno manji u bolesnika s hilotoraksom ($p=0,003$, $p<0,001$, Mann-Whitney U-test). Korelacija između najveće dnevne drenaže i najmanjeg broja limfocita nije pronađena. Maksimalna drenaža torakalnog sadržaja dešavala se krajem drugog tjedna života (13,5 dana), dok je najmanja vrijednost limfocita u bolesnika s hilotoraksom bila u prvom tjednu života (4,78 dana). Navedeno sugerira da smanjenje broja limfocita ne ovisi isključivo o obujmu dreniranog limfnog sadržaja i da manji broj limfocita u bolesnika s PDH i hilotoraksom ne mora biti isključivo posljedica hilotoraksa. Wasmuth-Pietzuch et al. navode da manji broj limfocita može nastati i zbog poremećenog sazrijevanja limfocita ili ubrzanim umiranjem limfocita (80).

Christensen et al. u svom su istraživanju opisali kretanje limfocita i referentne vrijednosti apsolutnog broja limfocita tijekom prvih trideset dana života (81). U ovom istraživanju napravljena je analogna analiza kretanja prosječnog broja limfocita u bolesnika s PDH i hilotoraksom i bez hilotoraksa. U istraživanju Christensena et al., broj se limfocita nakon rođenja smanjuje do četvrtog dana života, a potom se broj limfocita povećava te početkom drugog tjedna života dostiže vrijednost iz prvog dana života (81). Veći se broj limfocita u prvom danu života može potencijalno objasniti perinatalnim stresnim čimbenicima, poput hipoksije i acidoze, koji prolazno povećavaju broj limfocita (82). Slično kretanje limfocita pronađeno je i u bolesnika s PDH te se broj limfocita smanjuje nakon rođenja do petog dana života u obje skupine bolesnika. Od petog dana života, u bolesnika bez hilotoraksa broj se limfocita povećava te u drugom tjednu života dostiže vrijednost iz prvog dana života. S druge strane, u bolesnika s hilotoraksom broj limfocita ostaje nizak. Najmanji prosječni tjedni broj limfocita u bolesnika s hilotoraksom zabilježen je u drugom tjednu života što se može objasniti time da se u većine bolesnika u drugom tjednu života ($9,4 \pm 5,0$ dana) dijagnosticirao hilotoraks. Iako sa svakim idućim tjednom života prosječan tjedni broj limfocita u obje skupine bolesnika raste, zbog većeg porasta apsolutnog broja limfocita u bolesnika bez hilotoraksa, razlika u prosječnom broju limfocita povećava se svakim tjednom.

U nekim dosadašnjim istraživanjima limfopenija u bolesnika s hilotoraksom povezana je s većom šansom od pojave infekcija i sepsi (68,69). Budući da u ovom istraživanju nije pronađena razlika u učestalosti sepse između dvije skupine bolesnika, manji broj limfocita u bolesnika s hilotoraksom nije bio rizični čimbenik za pojavu sepse, a isto zaključuju Allen et al. (80) i Wasmuth-Pietzuch et al. (75).

8. Zaključak

Jedna od mogućih komplikacija PDH jest nastanak hilotoraksa. Bolesnici s PDH i hilotoraksom i bolesnici s PDH bez hilotoraksa ne razlikuju se prema demografskim i perinatalnim karakteristikama, prisustvu pridruženih anomalija i morfološkim karakteristikama dijafragmalnog defekta. PDH ranije se prenatalno prepoznaje u bolesnika s hilotoraksom. Bolesnici s hilotoraksom zahtijevaju značajno dulju mehaničku ventilaciju i dulju hospitalizaciju. Ipak, prognoza je u bolesnika s hilotoraksom dobra te hilotoraks ne smanjuje preživljenje bolesnika. U svih se bolesnika hilotoraks povukao na primijenjeno konzervativno liječenje i nije bilo potrebe za kirurškim liječenjem. Bolesnici s hilotoraksom imaju značajno manji broj limfocita u usporedbi s bolesnicima s PDH bez hilotoraksa. Unatoč manjem broju limfocita i duljoj mehaničkoj ventilaciji, bolesnici s hilotoraksom nisu skloniji pojavi sepse. Potrebna su dodatna istraživanja na većem broju bolesnika koja će objasniti uzrok i mehanizam nastanka hilotoraksa u bolesnika s PDH i istražiti značaj limfopenije kao laboratorijskog markera za pravovremenu detekciju hilotoraksa.

9. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Ruži Grizelj, na svom uloženom trudu, vremenu, strpljenju, pomoći, idejama i savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

10. Literatura

1. Grizelj R, Bojanić K, Vuković J, Novak M, Rodin U, Ćorić T, et al. Epidemiology and Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia in Croatia: A Population-Based Study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2016;30(4):336.-345.
2. Maheshwari A., Carlo WA. Diaphragmatic Hernia. U: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, ur. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th. 2016. 862.–864.
3. Nestianu E. The Benefits of MRI in the Prenatal Diagnosis of Congenital Diaphragmatic Hernia. Maedica - A Journal of Clinical Medicine. 2021;16(3).
4. Moyer V, Moya F, Tibboel R, Losty P, Nagaya M, Lally KP. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3)
5. Bohn D. Congenital Diaphragmatic Hernia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002;166(7):911.–915.
6. Bohn DJ, Pearl R, Irish MS, Glick PL. Postnatal management of congenital diaphragmatic hernia. Clin Perinatol. 1996;23(4):843.-872.
7. Hoffman SB, Massaro AN, Gingalewski C, Short B lou. Survival in Congenital Diaphragmatic Hernia: Use of Predictive Equations in the ECMO Population. Neonatology. 2011;99(4):258.–265.
8. Rothenbach P, Lange P, Powell D. The use of extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia. Seminars in Perinatology. 2005;29(1):40.–44.
9. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia: A Population-Based Study in Western Australia. Pediatrics. 2005;116(3):356.–363.
10. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: The True Mortality of Congenital Diaphragmatic Hernia. Pediatrics. 2003;112(3):532.–535.
11. Mah VK, Zamakhshary M, Mah DY, Cameron B, Bass J, Bohn D, et al. Absolute vs relative improvements in congenital diaphragmatic hernia survival: what happened to "hidden mortality." Journal of Pediatric Surgery. 2009;44(5):877.–882.
12. Harrison MR, Bjordal RI, Langmark F, Knutrud O. Congenital diaphragmatic hernia: The hidden mortality. Journal of Pediatric Surgery. 1978;13(3):227.–230.

13. Mah VK, Chiu P, Kim PCW. Are We Making a Real Difference? Update on 'Hidden Mortality' in the Management of Congenital Diaphragmatic Hernia. Fetal Diagnosis and Therapy. 2011;29(1):40.–45.
14. Brandt JB, Werther T, Groth E, Küng E, Golej J, Berger A. Risk factors for mortality in infants with congenital diaphragmatic hernia: a single center experience. Wiener Klinische Wochenschrift. 2021;133(13–14):674.–679.
15. Bucher BT, Guth RM, Saito JM, Najaf T, Warner BW. Impact of Hospital Volume on In-Hospital Mortality of Infants Undergoing Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia. Annals of Surgery. 2010;252(4):635.–642.
16. Grushka JR, Laberge JM, Puligandla P, Skarsgard ED. Effect of hospital case volume on outcome in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Pediatric Surgery Network. Journal of Pediatric Surgery. 2009;44(5):873.–876.
17. Kardon G, Ackerman KG, McCulley DJ, Shen Y, Wynn J, Shang L, et al. Congenital diaphragmatic hernias: from genes to mechanisms to therapies. Disease Models & Mechanisms. 2017;10(8):955.–970.
18. Wynn J, Yu L, Chung WK. Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med. 2014;19(6):324.-330.
19. Marquez HA, Chen F. Retinoic Acid Signaling and Development of the Respiratory System. Subcell Biochem. 2020;95:151.-174.
20. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia – a review. Maternal Health, Neonatology and Perinatology. 2017;3(1):6.
21. Kosiński P, Wielgoś M. Congenital diaphragmatic hernia: Pathogenesis, prenatal diagnosis and management - literature review. Ginekologia Polska. 2017;88(1):24–30.
22. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia – a review. Maternal Health, Neonatology and Perinatology. 2017;3(1):6.
23. Schreiner Y, Schaible T, Rafat N. Genetics of diaphragmatic hernia. Vol. 29, European Journal of Human Genetics. Springer Nature; 2021. 1729.–1733.
24. Cannata G, Caporilli C, Grassi F, Perrone S, Esposito S. Management of congenital diaphragmatic hernia (CDH): Role of molecular genetics. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(12):6353.

25. Wert SE. Normal and Abnormal Structural Development of the Lung. U: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, ur.. Fetal and Neonatal Physiology. Fifth. 2017. 627.–641.
26. Longoni M, Pober BR, High F; A, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. Congenital Diaphragmatic Hernia Overview. U: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., ur. GeneReviews. 2006. 1993.-2022.
27. Alam A, Chander B. Adult Bochdalek Hernia. Medical Journal Armed Forces India. 2005; 61(3):284.–286.
28. Lim L, Gilyard SM, Sydorak RM, Lau ST, Yoo EY, Shaul DB. Minimally Invasive Repair of Pediatric Morgagni Hernias Using Transfascial Sutures with Extracorporeal Knot Tying. Vol. 23, The Permanente journal. 2019.
29. Mohamed M, Al-Hillan A, Shah J, Zurkovsky E, Asif A, Hossain M. Symptomatic congenital Morgagni hernia presenting as a chest pain: A case report. Journal of Medical Case Reports. 2020;14(1).
30. Raitio A, Salim A, Losty PD. Congenital diaphragmatic hernia-does the presence of a hernia sac improve outcome? A systematic review of published studies. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s00431-020-03779-1
31. Batinica S. Bolesti dišnog sustava. In: Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, editors. Kirurgija. 2007. str. 1016.–1017.
32. Benachi A, Cordier AG, Cannie M, Jani J. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med. 2014;19(6):331.–337.
33. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CFA, Favre R, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007;30(1):67.–71.
34. Chatterjee D, Ing RJ, Gien J. Update on congenital diaphragmatic hernia. Vol. 131, Anesthesia and Analgesia. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. 808.–821.
35. Mehollin-Ray AR, Cassady CI, Cass DL, Olutoye OO. Fetal MR imaging of congenital diaphragmatic hernia. Radiographics. 2012;32(4):1067.–1084.
36. Morini F, Lally KP, Lally PA, Crisafulli RM, Capolupo I, Bagolan P. Treatment strategies for congenital Diaphragmatic Hernia: Change sometimes comes bearing gifts. Frontiers in Pediatrics. 2017;5.

37. Grivell RM, Andersen C, Dodd JM. Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
38. Deprest J, Brady P, Nicolaides K, Benachi A, Berg C, Vermeesch J, et al. Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. Vol. 19, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. W.B. Saunders Ltd; 2014. 338.–348.
39. Deprest J. Prenatal treatment of severe congenital diaphragmatic hernia: there is still medical equipoise. Vol. 56, Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. John Wiley and Sons Ltd; 2020.493.–497.
40. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. Dual-Hit Hypothesis Explains Pulmonary Hypoplasia in the Nitrofen Model of Congenital Diaphragmatic Hernia. The American Journal of Pathology. 2000;156(4):1299.–1306.
41. Mous DS, Kool HM, Wijnen R, Tibboel D, Rottier RJ. Pulmonary vascular development in congenital diaphragmatic hernia. Vol. 27, European Respiratory Review. European Respiratory Society; 2018.
42. Wallace MJ, Hooper SB, Harding R. Physiologic Mechanisms of Normal and Altered Lung Growth Before and After Birth. In: Fetal and Neonatal Physiology. Elsevier; 2017. 646.-657
43. Avitabile CM, Vorhies EE, Ivy DD. Drug Treatment of Pulmonary Hypertension in Children. Pediatric Drugs. 2020;22(2):123.–147.
44. Mardešić D, Tješić-Drinković D. Bolesti dišnih organa. U: Mardešić D, Barić I, sur. Pedijatrija. Osmo izdanje. 2013.str. 766.
45. Chang SW, Lee HC, Yeung CY, Chan WT, Hsu CH, Kao HA, et al. A Twenty-year Review of Early and Late-presenting Congenital Bochdalek Diaphragmatic Hernia: Are They Different Clinical Spectra? Pediatrics and Neonatology. 2010;51(1):26.–30.
46. Vogel M, McElhinney DB, Marcus E, Morash D, Jennings RW, Tworetzky W. Significance and outcome of left heart hypoplasia in fetal congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2010;35(3):310.–317.
47. Puligandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey JAM, et al. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. Canadian Medical Association Journal. 2018;190(4):103.–112.

48. Lakshminrusimha S, Vali P. Congenital diaphragmatic hernia: 25 years of shared knowledge; what about survival?: Congenital diaphragmatic hernia. Jornal de Pediatria. 2020;96(5):527.–532.
49. Bojanić K, Pritišanac E, Luetić T, Vuković J, Sprung J, Weingarten TN, et al. Survival of outborns with congenital diaphragmatic hernia: The role of protective ventilation, early presentation and transport distance: A retrospective cohort study. BMC Pediatrics. 2015;15(1).
50. Kotecha S, Barbato A, Bush A, Claus F, Davenport M, Delacourt C, et al. Congenital diaphragmatic hernia. European Respiratory Journal. 2012;39(4):820.–829.
51. Snoek KG, Reiss IKM, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. Neonatology. 2016;110(1):66.–74.
52. Bojanić K, Woodbury JM, Cavalcante AN, Grizelj R, Asay GF, Colby CE, et al. Congenital diaphragmatic hernia: outcomes of neonates treated at Mayo Clinic with and without extracorporeal membrane oxygenation. Paediatric Anaesthesia. 2017; 27(3):314.–321.
53. Heiwegen K, de Blaauw I, Botden SMBI. A systematic review and meta-analysis of surgical morbidity of primary versus patch repaired congenital diaphragmatic hernia patients. Scientific Reports. 2021;11(1).
54. Bawazir OA, Bawazir A. Congenital diaphragmatic hernia in neonates: Open versus thoracoscopic repair. African Journal of Paediatric Surgery. 2021;18(1):18.–23.
55. Costerus S, Zahn K, van de Ven K, Vlot J, Wessel L, Wijnen R. Thoracoscopic versus open repair of CDH in cardiovascular stable neonates. Surgical Endoscopy. 2016; 30(7):2818.–2824.
56. Winnie GB, Haider SK, Vemana AP, Lossef S v. Chylothorax. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. 2016. str. 2141.
57. Lee CJ, Tsao PN, Chen CY, Hsieh WS, Liou JY, Chou HC. Prenatal Therapy Improves the Survival of Premature Infants with Congenital Chylothorax. Pediatrics and Neonatology. 2016;57(2):127.–132.
58. Senarathne UD, Rodrigo R, Dayanath BKTP. Milky pleural effusion in a neonate and approach to investigating chylothorax. BMJ Case Rep. 2021;14(9).

59. Resch B, Sever Yildiz G, Reiterer F. Congenital Chylothorax of the Newborn: A Systematic Analysis of Published Cases between 1990 and 2018. Vol. 101, Respiration. S. Karger AG; 2022. str. 84–96.
60. Federico MJ, Baker CD, Deboer EM, Halbower AC, Kupfer O, Martiniano SL, et al. Respiratory Tract & Mediastinum. U: Hay Jr. WW, Levin MJ, Deterding RR, Abzug MJ, ur. Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics (CDTP). 24th ed. 2018. str. 552.
61. Lahmiti S, Elhoudzi J, Baki S, Aboussad A. Congenital chylothorax. Scientific World Journal. 2009;9:431.–434.
62. Höck M, Höller A, Hammerl M, Wechselberger K, Krösslhuber J, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. Dietary treatment of congenital chylothorax with skimmed breast milk. Italian Journal of Pediatrics. 2021;47(1).
63. Landis MW, Butler D, Lim FY, Keswani S, Frischer J, Haberman B, et al. Octreotide for chylous effusions in congenital diaphragmatic hernia. Journal of Pediatric Surgery. 2013;48(11):2226.–2229.
64. Costa KM, Saxena AK. Surgical chylothorax in neonates: management and outcomes. Vol. 14, World Journal of Pediatrics. Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2018. str. 110.–115.
65. McGrath EE, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: Aetiology, diagnosis and therapeutic options. Respiratory Medicine. 2010;104(1):1.–8.
66. Casaccia G, Crescenzi F, Palamides S, Catalano OA, Bagolan P. Pleural effusion requiring drainage in congenital diaphragmatic hernia: Incidence, aetiology and treatment. Pediatric Surgery International. 2006;22(7):585.–588.
67. Gonzalez R, Bryner BS, Teitelbaum DH, Hirschl RB, Drongowski RA, Mychaliska GB. Chylothorax after congenital diaphragmatic hernia repair. Journal of Pediatric Surgery. 2009;44(6):1181.–1185.
68. Levy SM, Lally PA, Lally KP, Tsao K. The impact of chylothorax on neonates with repaired congenital diaphragmatic hernia. Journal of Pediatric Surgery. 2013; 48(4):724.–729.
69. Mills J, Safavi A, Skarsgard ED. Chylothorax after congenital diaphragmatic hernia repair: A population-based study. In: Journal of Pediatric Surgery. 2012. str. 842.–846.
70. Kamiyama M, Usui N, Tani G, Soh H, Kamata S, Nose K, et al. Postoperative chylothorax in congenital diaphragmatic hernia. European Journal of Pediatric Surgery. 2010;20(6):391.–394.

71. Hanekamp MN, Tjin A Djie GCM, van Hoek-Ottenkamp WG, Hazebroek FWJ, Tibboel D, Postema RR. Does V-A ECMO increase the likelihood of chylothorax after congenital diaphragmatic hernia repair? In: Journal of Pediatric Surgery. W.B. Saunders; 2003. str. 971.–974.
72. Zavala A, Campos JM, Riutort C, Skorin I, Godoy L, Faunes M, et al. Chylothorax in congenital diaphragmatic hernia. Pediatric Surgery International. 2010;26(9):919–922.
73. Kavvadia V, Greenough A, Davenport M, Karani J, Nicolaides KH. Chylothorax after repair of congenital diaphragmatic hernia--risk factors and morbidity. J Pediatr Surg. 1998;33(3):500-502.
74. Upadhaya SR, Joshi U, Gyawali S, Thapa B, Thapa A. A late presenting left-sided congenital diaphragmatic hernia repair complicated by postoperative chylothorax: A case report. Clinical Case Reports. 2021;9(1):350.–354.
75. Allen EM, van Heeckeren DW, Spector ML, Blumer JL. Management of nutritional and infectious complications of postoperative chylothorax in children. Journal of Pediatric Surgery. 1991;26(10):1169.–1174.
76. Amatuni GS, Sciortino S, Currier RJ, Naides SJ, Church JA, Puck JM. Reference intervals for lymphocyte subsets in preterm and term neonates without immune defects. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019;144(6):1674.–1683.
77. Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthus I, Robert-Gnansia E, Francannet C, et al. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007;29(3):276.–283.
78. Garne E, Haeusler M, Barisic I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M. Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2002;19(4):329.–333.
79. Duess JW, Zani-Ruttenstock EM, Garriboli M, Puri P, Pierro A, Hoellwarth ME. Outcome of right-sided diaphragmatic hernia repair: a multicentre study. Pediatric Surgery International. 2015;31(5):465.–271.
80. A WP, M H, P B, A H. Congenital chylothorax: lymphopenia and high risk of neonatal infections. Acta Paediatrica. 2004;93(2):220.–224.
81. Christensen RD, Baer VL, Gordon P v., Henry E, Whitaker C, Andres RL, et al. Reference Ranges for Lymphocyte Counts of Neonates: Associations Between Abnormal Counts and Outcomes. Pediatrics. 2012;129(5):1165.–1172.

82. Duijts L, Bakker-Jonges LE, Labout JAM, Jaddoe VW v, Hofman A, Steegers EAP, et al. Perinatal Stress Influences Lymphocyte Subset Counts in Neonates. The Generation R Study. Pediatric Research. 2008;63(3):292.–298.

11. Životopis

Rođen sam 1997. godine u Osijeku, gdje sam završio osnovnu školu i gimnaziju. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja bio sam višestruki državni prvak iz geografije, a na Međunarodnoj geografskoj olimpijadi 2016. godine osvojio sam brončanu medalju. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2016. godine. Tijekom studija bio sam demonstrator na nekoliko katedri. Volontirao sam u pozivnom centru za praćenje kontakata Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“. Kao student-administrator radio sam pri Domu zdravlja Zagreb-Istok na punktu za masovno cijepljenje u Novom Jelkovcu te na punktu za cijepljenje u manjim ispostavama „Trnava“ i „Sesvete“. U 2017. godini bio sam dobitnik Dekanove nagradu za najboljeg studenta prve godine studija, a prvih sam pet godina studija završio s prosjekom ocjena 5,0.