

# Kloakalne malformacije u djece

---

**Lorencin, Mia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:146830>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-02**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mia Lorencin**

# **KLOAKALNE MALFORMACIJE U DJECE**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za dječju kirurgiju i urologiju Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Tomislava Luetića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## **Popis korištenih kratica:**

**ARM** – Anorektalna malformacija

**BMP** – Bone morphogenic protein, koštani morfogenetski protein

**FGF** – Fibroblast growth factor, faktor rasta fibroblasta

**PSARP** – Posterior sagittal anorectoplasty, posteriorna sagitalna anorektoplastika

**SEM** – Skenirajući elektronski mikroskop

**SIX1** – Sineoculis homeobox homolog 1

**SIX2** – Sineoculis homeobox homolog 2

**SHH** – Sonic hedgehog

**TGF-  $\beta$**  – Transforming growth factor beta, transformirajući faktor rasta beta

**UGS** – Urogenitalni sinus

**URS** – Urorektalni septum

# Sadržaj

## SAŽETAK

## SUMMARY

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. OSNOVNE KARAKTERISTIKE KLOAKALNIH MALFORMACIJA.....</b>             | <b>1</b>  |
| 1. 1. NOMENKLATURA I KLASIFIKACIJA KLOAKALNIH MALFORMACIJA.....           | 1         |
| 1. 2. POVIJESNI PREGLED .....   | 5         |
| <b>3. KLINIČKI ASPEKTI KLOAKALNIH MALFORMACIJA .....</b>                  | <b>13</b> |
| 3. 1. PRENATALNA DIJAGNOSTIKA.....  | 13        |
| 3. 2. INICIJALNO ZBRINJAVANJE KONGENITALNE KLOAKE.....                    | 14        |
| 3. 3. INICIJALNO ZBRINJAVANJE KLOAKALNE EKSTROFIJE.....                   | 20        |
| <b>4. KIRURŠKO LIJEČENJE KLOAKALNIH MALFORMACIJA.....</b>                 | <b>25</b> |
| <b>5. FUNKCIONALNI ISHODI REKONSTRUKCIJE KLOAKALNIH MALFORMACIJA.....</b> | <b>32</b> |
| <b>6. ZAKLJUČAK.....</b>  | <b>36</b> |
| <b>7. ZAHVALE.....</b>  | <b>37</b> |
| <b>8. LITERATURA.....</b>   | <b>38</b> |
| <b>9. ŽIVOTOPIS.....</b>  | <b>46</b> |

## SAŽETAK

### KLOAKALNE MALFORMACIJE U DJECE

Mia Lorencin

Kloakalne malformacije dio su širokog spektra anorektalnih malformacija. Kongenitalna kloaka i kloakalna ekstrofija predstavljaju najsloženije kongenitalne malformacije urogenitalnog i probavnog sustava. Najnovija istraživanja odbacuju teorije o aktivnoj septaciji kloake spuštanjem urogenitalnog septuma i pružaju dokaze o pasivnoj podjeli kloake procesom transformacije embrija. Kongenitalna kloaka u užem smislu predstavlja spoj urinarnog, genitalnog i probavnog sustava i javlja se samo u djevojčica. Dijagnoza se postavlja nalazom jednog otvora na perineumu kroz koji se drenira zajednički izvodni kanal svih triju sustava, a potvrđuje se slikovnom dijagnostikom i endoskopijom. O duljini zajedničkog izvodnog kanala ovisi način rekonstrukcije, kao i funkcionalna prognoza. Inicijalno liječenje novorođenčeta s kloakalnom malformacijom omogućuje drenažu mokraćnog sustava, hidrokolposa i drenažu debelog crijeva rasteretnom kolostomom. Za definitivnu rekonstrukciju kloakalne malformacije potreban je složen kirurški zahvat i iskusan tim dječjih kirurga. Najčešće se koristi posteriorni sagitalni pristup s totalnom urogenitalnom mobilizacijom. Ishod operacije ovisi o složenosti malformacije, no minucioznom rekonstrukcijom i dobrom postoperativnom njegoj funkcionalni i estetski rezultat može biti odličan. Do 50% pacijenata postiže urinarnu kontinenciju, voljno pražnjenje crijeva i sposobnost reprodukcije. Sve pacijente dugoročno mora pratiti multidisciplinarni tim.

**Ključne riječi:** kloaka, kloakalna ekstrofija, embriologija, kongenitalna malformacija, rekonstruktivna kirurgija

**SUMMARY**  
**CLOACAL MALFORMATIONS IN CHILDREN**  
**Mia Lorencin**

Cloacal malformations are a part of a large spectrum of anorectal malformations. Congenital cloaca and cloacal exstrophy represent one of the most complex malformations of the urinary, genital and gastrointestinal system. Latest research dismisses the theories of active septation of the cloaca by the descent of the urogenital septum, and provides evidence of passive division through a process called transformation. Congenital cloaca is defined as the confluence of the urethra, vagina, and rectum into a single common channel, and it occurs only in females. The diagnosis is a clinical one, made by identifying a single perineal orifice, and confirmed by endoscopy and imaging technology. The length of the common channel has to be measured, as it will determine the approach to reconstruction. The initial treatment of a neonate with a cloacal malformation includes drainage of the urinary tract / hydrocolpos, and bowel diversion by an ostomy. The definitive reconstruction of a cloacal malformation is a complex surgical procedure that needs to be done by an experienced pediatric surgical team. The most common procedure is the posterior sagittal approach with total urogenital mobilization. The cosmetic and functional result can be excellent, depending on the degree of the initial malformation. Meticulous anatomic reconstruction and comprehensive postoperative care results in as many as 50% of patients having voluntary bowel movements, urinary control, and preserved reproductive capacity. All patients must be followed on a long-term basis by a multidisciplinary team.

**Key words:** cloaca, cloacal exstrophy, embryology, congenital malformation, reconstructive surgery

# 1. OSNOVNE KARAKTERISTIKE KLOAKALNIH MALFORMACIJA

## 1. 1. NOMENKLATURA I KLASIFIKACIJA KLOAKALNIH MALFORMACIJA

Kloakalne malformacije predstavljaju jedan od najtežih oblika kongenitalnih malformacija. Dio su širokog spektra anorektalnih malformacija (ARM) koji obuhvaća raznovrsne anomalije, od najbenignijih, kao što su rektoperinealne fistule, do najkompleksnijih poput kongenitalne kloake i kloakalne ekstrofije.<sup>[1]</sup> Riječ 'kloaka' u medicinskoj embriologiji označava primordijalni organ, šupljinu obloženu endodermom, koju čini spoj primitivnog stražnjeg crijeva s dorzalne i urogenitalnog sinusa s ventralne strane. Ona se počinje oblikovati početkom drugog tjedna gestacije, a normalnim razvojem embrija na njenom mjestu formiraju se zasebni urinarni, genitalni i probavni sustav. Zbog toga se u djeteta rođenog s konfluencijom urogenitalnog i probavnog sustava, koji se dreniraju putem jednog zajedničkog izvodnog otvora na perineumu, ponekad koristi izraz "perzistentna kloaka", što označava da malformacija nastaje izostankom normalnog razvoja embrionalne strukture.<sup>[2]</sup>

Kongenitalna kloaka u užem smislu javlja se samo u ženske novorođenčadi i označava spoj urinarnog, genitalnog i probavnog sustava u jedan zajednički kanal koji završava kao jedini otvor na perineumu.<sup>[1]</sup> Spoj može biti smješten nisko, blizu kože, s kratkim zajedničkim izvodnim kanalom koji se prazni na perineumu, ili više u zdjelici, s posljedično dužim izvodnim kanalom, što predstavlja jedan od kirurški najzahtjevnijih oblika.<sup>[3]</sup> Perzistencijom embrionalne kloake dolazi do zajedničkog pražnjenja urina, vaginalnog sekreta i stolice putem zajedničkog izvodnog kanala kloake.<sup>[4]</sup> Kongenitalna kloaka



najkompleksniji je i najteži oblik anorektalnih i urogenitalnih malformacija u ženske djece. Rijetka je malformacija, s incidencijom prijavljenih slučajeva od 1:20 000 do 1:50 000 <sup>[4]</sup> što čini 10% svih slučajeva anorektalnih malformacija.<sup>[5]</sup>

Kloaka u muške novorođenčadi javlja se u obliku spoja uretre i rektuma u zajednički kanal koji završava otvorom u perinealnom ili analnom području, no do sada su opisani samo vrlo rijetki slučajevi.<sup>[6]</sup>

Spektar kloakalnih malformacija uključuje različito teške malformacije, od "benignih" kloaka s dobrom funkcionalnom prognozom, do vrlo složenih slučajeva s mnogim anatomskim varijacijama čija je rekonstrukcija teža i zahtijeva veliko iskustvo kirurškog tima u tom području. Više od 50% pacijenata ima "benigni" oblik malformacije i očekuje se da će biti urinarno i fekalno kontinentni i seksualno aktivni.<sup>[7]</sup> Kongenitalna kloaka može se podijeliti ovisno o duljini zajedničkog kanala, koja može varirati od 1 do 10 cm. Duljina zajedničkog izvodnog kanala kloake važan je podatak koji će utjecati na mogućnosti operativnog liječenja i nagovijestiti funkcionalni ishod.<sup>[4]</sup>

Hendrenova klasifikacija<sup>[8]</sup> kloakalnih malformacija razlikuje četiri tipa i rijetke varijante:

Tip I: 'Forme fruste' kloakalne malformacije – postoji perzistentni urogenitalni sinus (UGS) koji se otvara na perineumu i drenira urin i vaginalni sekret, s dorzalno priležećim analnim otvorom koji je pomaknut anteriorno u odnosu na svoj normalni položaj.

Tip II: 'Niska kloakalna malformacija' – konfluencija triju sustava ispod pubokokcigealne linije, sa zajedničkim izvodnim kanalom kloake kraćim od 3 centimetra

Tip III: 'Visoka kloakalna malformacija' – konfluencija triju sustava u razini ili iznad pubokokcigealne linije, sa zajedničkim izvodnim kanalom kloake duljim od 3 centimetra

Tip IV: Kloakalna malformacija u kojoj se vagina i/ili rektum otvaraju u šupljinu mokraćnog mjehura

Rijetke varijante: Posteriorna kloaka u dječaka, kloakalna ekstrofija

Kloakalna ekstrofija je znatno rjeđi i teži oblik kloakalne malformacije.<sup>[3]</sup> Najčešće se javlja kao dio OEIS kompleksa koji uključuje omfalokelu, ekstrofiju kloake, imperforirani anus i spinalne anomalije.<sup>[9]</sup> Razlikuje se od kongenitalne kloake po prisutnom složenom defektu abdominalne stijenke, kroz koji prolabiraju abdominalni organi. Najčešće postoje dva razdvojena mokraćna mjehura s pripadajućim ureterom između kojih prolabira evertirani cekum, rudimentarni hemipenis na svakoj stranu (u dječaka) i mikrokolon čiji slijepi kraj visi u zdjelici. U dječaka su prisutni testisi i skrotum. Djevojčice obično imaju dva široko razdvojena vaginalna otvora.<sup>[10]</sup>

Iako kloakalna ekstrofija pogađa uglavnom urogenitalni i probavni sustav, vrlo su česte i povezane anomalije. Gotovo svi pacijenti imaju anomalije kralježnice i leđne moždine u širokom spektru varijacija od 'jednostavnog' fiksiranja leđne moždine (eng. tethering) do defekata kao što su lipomeningokele i mijelomeningokele. Takve anomalije zahtijevaju neurokirurško zbrinjavanje. Česte su i anomalije sakruma.<sup>[11]</sup> S incidencijom od 1:200 000 do 1:400 000, kloakalna ekstrofija jedna je od najrjeđih malformacija. To je ujedno i jedna od najtežih kongenitalnih anomalija spojivih sa životom.<sup>[12]</sup>

## 1. 2. POVIJESNI PREGLED

Smatra se da se kloakalne malformacije u djece javljaju od antičkih vremena, ali su donedavno često bile neprepoznate i pogrešno opisivane.<sup>[2]</sup> Vjerojatno je da su slučajevi perzistentnih kloaka bili opisivani kao rektovaginalne fistule, čija je prevalencija dugo bila visoka, dok je kloaka bilo jako malo. 1934. godine objavljena je do tada najveća studija anorektalnih malformacija s ukupno 162 slučaja. Kloakalne malformacije nisu spomenute, dok je opisan 21 slučaj rektovaginalnih fistula. Sada znamo da su prave rektovaginalne fistule iznimno rijetke, dok se mnogi pacijenti rođeni s perzistentnom kloakom još uvijek pogrešno opisuju kao rektovaginalne fistule.<sup>[13]</sup>

Prvi slučaj potpune kirurške korekcije kloakalne malformacije opisan je 1953.<sup>[14]</sup> 1959. u Londonu objavljen je rad u kojem autor opisuje 18 slučajeva kloaka.<sup>[15]</sup> 1972. skupina pedijatara iz Seattlea objavljuje seriju slučajeva anorektalnih ageneza, od kojih je 10 opisanih kloaka.<sup>[16]</sup> 1973. objavljen je rad o 15 slučajeva kloaka, važan zbog toga što su autori opisali uspješno odvajanje sve 3 komponente kloake u 3 slučaja.<sup>[17]</sup> Rad o principima zbrinjavanja kloaka, u kojem se po prvi puta naglašava važnost visoke učestalosti pridruženih anomalija, objavljen je 1977. godine.<sup>[18]</sup>

Kloakalnu ekstrofiju prvi je u medicinskoj literaturi opisao Littre početkom 18. stoljeća.<sup>[19]</sup> Početkom 20. stoljeća, ekstrofija kloake dovodila je beziznimno do smrtnog ishoda novorođenčeta. Smatralo se da je malformacija inoperabilna i takva novorođenčad nisu bila liječena.<sup>[20]</sup> Sredinom 20. stoljeća zabilježena je prva uspješna kirurška korekcija ekstrofije kloake i postalo je jasno da takvi pacijenti moraju dobiti priliku da prežive.<sup>[2]</sup>

Veliki doprinos problematici kloakalnih malformacija dao je bostonski liječnik William Hardy Hendren. U svom dugogodišnjem radu posvećenom ovoj problematici opisao je stotine slučajeva perzistentnih kloaka i kloakalne ekstrofije i detaljnim opisima svojih kirurških postupaka u rekonstrukciji malformacije približio problematiku ostatku medicinskog svijeta.

[11, 21] Alberto Peña i njegov tim u svom su radu opisali više od 500 slučajeva kloaka i uvelike doprinijeli unaprjeđenju zbrinjavanja takve novorođenčadi i razvitku kirurških tehnika u rekonstrukciji anorektalnih malformacija.<sup>[22]</sup>

## 2. EMBRIOLOGIJA KLOAKALNIH MALFORMACIJA

Embrionalno razdoblje uključuje prvih 8 tjedana gestacije. Razvoj humanog embrija podijeljen je u 23 stadija prema serijskim histološkim rezovima humanih embrija iz Carnegie studije.<sup>[23]</sup> U ljudskom embriju, zbog razvoja osnova organskih sustava i brzog rasta središnjeg živčanog sustava prvobitno splošteni zametni štit počinje se savijati u kraniokaudalnom smjeru, čime nastaju glaveni i repni nabor.<sup>[24]</sup> Važne posljedice procesa kraniokaudalnog savijanja su ugradnja endodermalne šupljine u tijelo samog zametka što je osnova nastanka primitivnog crijeva i djelomična ugradnja alantoisa u tijelo embrija, gdje od njega nastaje kloaka. Kloaka je mala šupljina na posteriornom kraju probavne cijevi, u kojoj završavaju primitivni urinarni, genitalni i probavni trakt.<sup>[3]</sup> Završni dio stražnjeg crijeva ulazi u stražnji dio kloake, budući anorektalni kanal, dok alantois ulazi u prednji dio, primitivni urogenitalni sinus. Postoje nedvosmisleni dokazi o prisutnosti primitivnog urogenitalnog sinusa i anorektuma već početkom četvrtog tjedna gestacije (Carnegie stadiji 12 i 13). U Carnegie stadiju 13 (32 dana od gestacije) vidljiv je repni nabor, kloakalna membrana, kloaka, urorektalni septum, urogenitalni sinus i anorektum. Urorektalni septum nastaje iz mezoderma koji oblaže alantois i žumanjčanu vreću. Urogenitalni sinus vidljiv je kao kaudalna ekstenzija alantoisa, dok je anorektum kaudalni kraj stražnjeg crijeva. <sup>[25]</sup> Kloaka je obložena endodermom, koji na dnu priliježe uz površinski ektoderm, te zajedno čine kloakalnu membranu. Daljnjim kaudalnim savijanjem embrija urorektalni septum (URS) se približi kloakalnoj membrani. Na kraju šestog tjedna gestacije, urorektalni septum u potpunosti odvaja urogenitalni sinus od anorektuma. U trećem tjednu razvoja mezenhimske stanice iz područja primitivne pruge okruže kloakalnu membranu oko koje zato nastaje par niskih izbočenja ektoderma – kloakalni nabori. Oni se ispred kloakalne membrane spoje i čine spolnu kvržicu. Rast spolne kvržice povlači

urogenitalni dio kloake prema naprijed. Propadanjem kloakalne mebrane otkrivaju se na perineumu otvori za stražnje crijevo i za urogenitalni sinus. Do kraja dvanaestog tjedna, analni kanal, vaginalni i uretralni otvori postoje kao zasebne strukture. Od vrha urorektalne pregrade nastaje između vaginalnog i analnog otvora primitivna međica – perineum. [26] Dugo se smatralo da se kaudalni kraj embrija razvija fuzijom lateralnih zidova kloake i kranio-kaudalnim spuštanjem urorektalnog septuma, koji kloaku podijeli na urogenitalni sustav s ventralne strane septuma i kraj probavne cijevi s dorzalne strane. [27]

Prema istraživanju na svinjskim embrijima objavljenom 1986., glavni događaj u razvoju anorektuma je pomak dorzalnog dijela kloake i dijela stražnjeg crijeva prema površini repnog nabora. U tom istraživanju također je opovrgnuto da dolazi do fuzije urorektalnog septuma s kloakalnom membranom i predstavljena teorija da kloakalna membrana nestaje i tako otkriva vanjska ušća urogenitalnog i probavnog sustava. [28] Istraživanje na humanim embrijima potvrdilo je ovu teoriju. Nema dokaza o 'spuštanju' urorektalnog septuma u kraniokaudalnom smjeru i posljedične 'septacije' kloake, ni dokaza o fuziji urorektalnog septuma s kloakalnom membranom, već se smatra da je približavanje urorektalnog septuma kloakalnoj membrani pasivan proces koji nastaje rastom i rotacijom embrija. [25] Rast kaudalnog kraja embrija prate značajni pomaci u morfologiji i poziciji urogenitalnog trakta, anorektuma, kralježnične moždine i okolnih muskuloskeletnih struktura, što je proces koji nazivamo transformacija. Rast i rotacija embrija tijekom Carnegie stadija 11-23, odnosno proces transformacije, smatra se uzrokom pasivne podjele kloake na urogenitalni sinus i anorektum. Smještaj urorektalnog septuma u odnosu na urogenitalni sinus i anorektum se ne mijenja, ali se smanjuje njegova udaljenost od kloakalne membrane zbog procesa rotacije embrija. Cijeli proces je nedovoljno razjašnjen, no jedan od zaključaka ovih istraživanja je da se teorije o aktivnoj septaciji i diferencijaciji kloake odbacuju.

Kloakalna membrana rupturira i nestaje procesom apoptoze stanica između stadija Carnegie 18 i 20, a vrh urorektalnog septuma postat će perinealna regija. Brzo nakon rupture kloakalne membrane, tijekom kasnog razvoja anorektuma (>49 dana nakon oplodnje) dolazi do sekundarne okluzije anorektalnog kanala zbog formiranja epitelnog 'čepa' na razini analnog otvora. Kasnije tijekom razvoja odvija se rekanalizacija procesom apoptoze stanica. Na temelju tih otkrića moglo bi se anorektalne malformacije s abnormalnom komunikacijom između tjelesne površine i anorektuma, poput fistula, pripisati poremećajima ranog embrionalnog razvoja. Anorektalne malformacije s anusom na normalnom položaju, poput imperforiranog anusa, pripisalo bi se poremećajima kasnog embrionalnog razdoblja.<sup>[29]</sup>

Dugo se smatralo da kloakalna ekstrofija nastaje prijevremenom rupturom kloakalne membrane, prije spuštanja urorektalnog septuma, oko petog tjedna gestacije. Takva je teorija dovedena u pitanje kad je otkriveno da se u fetusa s kloakalnom malformacijom prisustvo intaktne kloakalne membrane može dokazati čak do 22. tjedna gestacije.<sup>[30]</sup>

Istraživanja vezana uz patogenezu nastanka kloakalnih malformacija oslanjaju se na životinjske modele. Smatra se da konačni oblik anomalije unutar spektra kloakalnih malformacija ovisi o stadiju embrionalnog razvoja tijekom kojeg je došlo do poremećaja. Više životinjskih i rjeđe humani embrionalni modeli pokazali su da u patogenezi kloakalnih malformacija sudjeluju poremećaji signalizacije parakrinih čimbenika i gena i poremećaji stanične diobe i polarnosti.<sup>[4]</sup> Razvoj kloake ovisi o recipročnim reakcijama između endoderma i splahnhičkog mezenhima koji priliježe uz primitivno crijevo.<sup>[24]</sup> Epitelno-mezenhimska interakcijom signali se prenose u oba smjera putem parakrine i jukstakrine signalizacije. Proteini koji difundiraju između stanica i odgovorni su za parakrinu



signalizaciju nazivaju se parakrini čimbenici ili čimbenici rasta i diferencijacije i svrstavamo ih u četiri velike skupine: fibroblastni faktori rasta (FGF), WNT proteini, proteini hedgehog i transformacijski čimbenici rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Malo se konkretnih informacija zna o tome koji su signalni putevi odgovorni za podjelu kloake.

Sonic hedgehog (SHH) protein je prisutan u endodermu kloake, djeluje na staničnu signalizaciju između kloakalnog endoderma i mezoderma. Utjecanjem na staničnu proliferaciju važan je čimbenik u razvoju anorektalnog i urogenitalnog sustava. [31] Istraživanja na mišjim modelima pokazuju povezanost mutacija u SHH genu s cijelim spektrom anorektalnih malformacija.[32]

Fibroblastni faktori rasta (FGF) vežu se na receptorske tirozin kinaze čime aktiviraju signalne puteve važne, između ostaloga, za diferencijaciju mezoderma. Skupina Eph receptorskih tirozin kinaza i njihovi ligandi ephrini sudjeluju u procesu stanične adhezije i dvosmjernoj signalizaciji između stanica. U mišjih modela s mutacijom u ephrin-B2 genu dolazi do nepotpunog razvoja kloake, što govori o važnosti njihove uloge u tom procesu.[33]

Istraživanje na ljudskim embrijima pokazalo je važnost prostorno-vremenske raspodjele liganda WNT5a u stanicama kloake, gdje je on predominantno prisutan na dorzalnoj strani koja će postati anorektum, a gotovo u potpunosti odsutan na ventralnoj strani iz koje će nastati urogenitalni sinus.[34]

Transkripcijski faktori Six1 i Six2, kodirani homeobox genima, sudjeluju u epitelno-mezenhimske interakciji. Dokazana je njihova nejednolika ekspresija u dijelovima mezenhima koji okružuje kloaku, što bi mogao biti jedan od uzroka neujednačenog rasta mezenhima i pokretačka snaga procesa podjele kloake.[35, 36]

Sličan učinak opisan je i kod BMP7, proteina iz skupine TGF- $\beta$ , koji u tkivu urorektalnog septuma utječe na preživljavanje i proliferaciju stanica kloakalnog endoderma.[37] Kod gubitka

funkcije ovog proteina dolazi do zastoja u određenim signalnim putevima, disfunkcije u remodeliranju kloakalnog endoderma i posljedičnog zastoja u razvoju kloake.<sup>[38]</sup>

Stupanj malformacije ovisit će o tome u kojoj je vremenskoj točki embrionalnog razvoja došlo do poremećaja. Iako etiologija nije razjašnjena, istraživanja pokazuju da su za nastavak malformacije odgovorni poremećaji u homeobox i sonic hedgehog signalnim putevima mnogo više nego nasljedni i teratogeni faktori.<sup>[39]</sup>

Rezultati istraživanja iz 2011. korištenjem skenirajućeg elektronskog mikroskopa (SEM) na štakorskim embrijima pokazuju da embrionalna kloaka nikada ne prolazi kroz stadij istovjetan "perzistentnim" kloakama kakve viđamo u djevojčica s tom malformacijom, što bi značilo da je "perzistentna kloaka" zapravo pogrešno imenovana.<sup>[40]</sup> Ovo istraživanje također opovrgava teoriju da je za formiranje anorektalnog kanala potrebna tzv. kaudalna migracija, odnosno pomak kloake i stražnjeg crijeva prema repnom naboru. Kao najvažniji čimbenik u razvoju stražnjeg crijeva navodi se normalna formacija kloakalne membrane. U svim normalnim embrijima u istraživanju identificirana je regija budućeg analnog otvora u dorzalnem dijelu kloakalne membrane, što teoriju o kaudalnoj migraciji čini opsoletnom.

Tijekom normalnog embrionalnog razvoja dolazi i do diferencijacije različitih tipova epitela koji oblažu strukture urinarnog, genitalnog i probavnog trakt. Jednoslojni cilindrični epitel koji oblaže većinu uretre postaje stratificiran tijekom sedmog tjedna gestacije. Do termina taj epitel sazrijeva i postaje prijelazni epitel kakav nalazimo u proksimalnom dijelu na izlazu uretre iz mokraćnog mjehura, višeslojan i visokoprizmatičan epitel u srednjem dijelu uretre i višeslojni pločasti epitel uz distalni dio odnosno vanjsko ušće uretre. Cilindrični epitel vaginalnog kanala postaje višeslojni neurožnjeni pločasti epitel između osamnaestog i dvadesetog tjedna gestacije.<sup>[41]</sup> U terminu, anorektalna sluznica je obložena

pseudostratificiranim cilindričnim epitelom u svom proksimalnom dijelu i neorožnjenim višeslojnim pločastim epitelom koji se pruža do anokutane linije gdje se nastavlja u orožnjeni višeslojni pločasti epitel perianalnog područja. Dakle, iako uretra, vagina i anorektum nastaju od zajedničke embrionalne strukture, oni su morfološki i funkcionalno različiti, a molekularni i morfogenetski mehanizmi koji dovode do razvoja ovih različitih epitelnih površina su još uvijek nedovoljno razjašnjeni.<sup>[4]</sup>

### 3. KLINIČKI ASPEKTI KLOAKALNIH MALFORMACIJA

#### 3. 1. PRENATALNA DIJAGNOSTIKA

Odluke o zbrinjavanju novorođenčeta s kloakalnom malformacijom moraju se donijeti u prvim satima njegova života, a ispravnost tih odluka utjecat će na uspjeh rekonstrukcije i kvalitetu života pacijenta. Zbog toga je prenatalna dijagnostika važan čimbenik u liječenju kloakalnih malformacija. Ultrazvučni nalaz može varirati zbog širokog spektra varijanti kloakalnih malformacija, no sumnju treba postaviti pri slabo definiranom mokraćnom mjehuru, bilateralnoj hidronefrozi, oligohidramnionu, anomalijama kralježnice i dvosmislenom spolovilu.<sup>[39]</sup> Pri nejasnom nalazu ultrazvuka, magnetna rezonancija dat će nezamjenjiv doprinos procjeni anatomije zdjelice i anomalija rektuma. Kloakalnu ekstrofiju moguće je prepoznati antenatalnim ultrazvukom u 50% slučajeva.<sup>[41]</sup> Pomna evaluacija nalaza slikovne dijagnostike poslužit će i u planiranju operativnog postupka. Pravovremeno postavljena dijagnoza omogućit će smještanje trudnice u tercijarnu zdravstvenu ustanovu, a medicinskom timu pripremu za inicijalno zbrinjavanje po porodu. Po postavljanju dijagnoze ili sumnje na dijagnozu, važno je razgovarati s roditeljima, informirati ih o potrebnim mjerama i zahvatima funkcionalnoj prognozi djeteta, te pružiti im psihološku podršku.<sup>[43]</sup>

### 3. 2. INICIJALNO ZBRINJAVANJE KONGENITALNE KLOAKE

Po rođenju, prilikom kliničkog pregleda novorođenčeta s perzistentnom kloakom, nalazi se samo jedan otvor na perineumu, smješten na uobičajenoj poziciji uretralnog ušća, uz imperforirani anus. Izgled vanjskog spolovila varira od gotovo normalnog ženskog izgleda s dobro ocrtanim sfinkterskim mehanizmom i vidljivom analnom jamicom, do dvosmislenog spolovila s faloidnim otvorom urogenitalnog sinusa i hipertrofičnim naborima kože koji okružuju malen perinealni otvor, bez dobro definirane analne jamice. Dobar izgled vanjskog genitala korelira s benignijim dijelom spektra kloakalnih malformacija i boljom funkcionalnom prognozom.

Tijekom prvih 24 sata života u novorođenčeta s kloakalnom malformacijom treba isključiti prisustvo povezanih anomalija koje mogu ugroziti život i utjecati na donošenje odluka o liječenju, osobito operativnom.<sup>[7]</sup> Prije operativnog zahvata koji uključuje opću anesteziju potreban je ultrazvuk srca i pregled kardiologa radi isključivanja moguće strukturne anomalije srca, koje su prisutne u 13% djevojčica s kloakalnom malformacijom.<sup>[44]</sup> Postavljanjem nazogastrične sonde isključit ćemo postojanje atrezije jednjaka. Atreziju duodenuma i anomalije kralježnice isključit ćemo snimanjem rendgenograma cijelog tijela – tzv. „babygrama“. Na nativnom rendgenogramu abdomena klasične su linearne kalcifikacije uslijed retrogradnom protoka urina i mekonija. Ultrazvukom abdomena i zdjelice važno je isključiti postojanje hidrokolposa i hidronefroze. Donji dio leđa uz sakrum treba biti pomno pregledan zbog eventualnih znakova anomalija kralježnice i kralježnične moždine, poput udubljenja, čuperka dlaka ili abnormalne pigmentacije. Za procjenu postojanja anomalija poput fiksirane leđne moždine i okultnog spinalnog disrafizma koriste se i magnetna rezonancija i ultrazvuk. Magnetna rezonancija lumbosakralne kralježnice

indicerana je kod svih pacijenata jer je čak u trećine prisutna 'fiksacija' kralježnične moždine (eng. tethered cord) za dijelove kralježničnog kanala, što sprječava kranio-kaudalna pomicanja moždine i uzrokuje neurološke poremećaje. Pravodobno neurokirurško zbrinjavanje ovog stanja spriječit će nastanak neuroloških deficita koji bi nastali rastom djeteta i posljedičnim rastezanjem živčanog tkiva.<sup>[3]</sup> Mikcijska cistouretrografija važna je u isključivanju ili potvrdi vezikoureteralnog refluksa.<sup>[45]</sup> Incidencija vezikoureteralnog refluksa u djece s kloakom je vrlo visoka i iznosi oko 51%. Zbog nemogućnosti potpunog pražnjenja mjehura u kombinaciji s refluksom, kod takve djece učestale su urinarne infekcije i oštećenje bubrega čak do razine kroničnog bubrežnog zatajenja.<sup>[46]</sup> Smatra se da najčešći uzrok smrti pacijenata s kloakalnom malformacijom leži upravo u urinarnom sustavu.<sup>[3]</sup> Zbog distenzije crijeva, mokraćnog mjehura ili hidrometrokolposa, koji je prisutan u oko 50% slučajeva, može biti prisutna značajna distenzija abdomena.<sup>[47]</sup>

Novorođenče s perzistentnom kloakom mora dobiti rasteretnu kolostomu. Derivacijska kolostoma omogućuje pražnjenje crijeva i štiti urogenitalni sustav od infekcija do definitivne korekcije malformacije.<sup>[48]</sup> Najčešće se načini bipolarna kolostoma na silaznom kolonu. Proksimalni dio crijeva derivira fekalni sadržaj, dok se distalni krak pomno očisti od mekonija i potom funkcionira kao mala mukozna fistula koja drenira sluz, služi za irigaciju i dijagnostičke postupke.<sup>[49]</sup> Pri formiranju kolostome, važno je ostaviti dovoljnu dužinu crijeva distalno od stome za adekvatan rekonstruktivni postupak.<sup>[46]</sup>

Najčešće pogreške pri zbrinjavanju novorođenčadi s kloakalnim malformacijama su neprepoznavanje hidrokolposa, neadekvatno postavljanje kolostome i pogreške pri dijagnozi.<sup>[47]</sup>

Neprepoznavanje hidrokolposa je značajan problem i uzrok mnogih komplikacija. Do 40% pacijenata ima hidrokolpos<sup>[4]</sup> koji je važno na vrijeme uočiti i drenirati. Od 339 pacijenata iz retrospektivne studije<sup>[46]</sup>, 77 ih je rođeno s hidrokolposom. Kod 29 pacijenata hidrokolpos je uspješno dijagnosticiran, no kod čak 48 nije identificiran ili je bio pogrešno tretiran. Novorođenče s kloakom ne bi trebalo ići na operativni zahvat prije nego što se adekvatno evaluira status urinarnog sustava i isključi prisutnost hidrokolposa. Ultrazvukom abdomena treba pregledati gornji hemiabdomen u potrazi za hidronefrozom i donji hemiabdomen u potrazi za hidrokolposom. Nativni rendgenogram može upućivati na postojanje hidrokolposa kad je na njemu vidljiva velika intraabdominalna masa. Nedrenirani hidrokolpos moguć je uzrok razvoja infekcije i piokolposa, koji može progredirati do perforacije vagine s razvojem akutnog abdomena. Takva vagina može podleći teškoj fibrozi i postati neadekvatna za mobilizaciju, što će dovesti do potrebe za rekonstrukcijom. Nedrenirani hidrokolpos vrlo često dovodi i do opstrukcije uretera i posljedične hidronefroze.<sup>[50]</sup> Takvi pacijenti pate od perzistentne acidoze, rekurentnih uroinfekcija i slabije napreduju. Prije odluke o invazivnim postupcima poput postavljanja ureterostome ili nefrostome važno je isključiti ili potvrditi hidrokolpos. Ako je prisutan, drenaža hidrokolposa može biti sve što je potrebno za dekompresiju urinarnog sustava. Nedijagnosticirani hidrokolpos koji opstruira protok urina je često i uzrok zaostajanja u rastu i razvoju novorođenčeta čiji se napredak očekuje nakon formiranja rasteretne kolostome.<sup>[46]</sup> Metoda drenaže hidrokolposa kateterom kroz zajednički izvodni kanal kloake smatra se suboptimalnom kod djece s kloakalnim malformacijama, zbog toga što se kateter često nehotežno uvede u mokraćni mjehur, umjesto u vaginu. Preporuča se tehnika vaginostomije, gdje se, prilikom postavljanja kolostome, na trbušnu stijenku izvede i kanal formiran od dilatirane stijenke vagine.<sup>[51]</sup> Zbog visoke učestalosti podvostručenja struktura podrijetla Mullerovih cijevi (57%), u slučaju hidrokolposa ne smije se propustiti drenirati

obje hemivagine.<sup>[7]</sup> U malom broju slučajeva uretra može biti gotovo potpuno atretična, pa i nakon drenaže hidrokolposa perzistira masa u zdjelici, što predstavlja dilatirani, ispunjeni mokraćni mjehur. Tada je potrebno dekompresiju urotrakta postići drenažom mokraćnog mjehura. Napravi se perkutana cistostoma, a u slučajevima kad se očekuje potreba za drenažom dulje od 3 mjeseca, napravi se vezikostoma.

Pri postavljanju kolostome, moguće pogreške su postavljanje kolostome prenisko na kolonu, što će interferirati s kasnijom mogućnošću za rekonstruktivni zahvat. Pri stvaranju kolostome na mobilnom dijelu kolona, moguća je komplikacija prolaps crijeva kroz stomu, što treba izbjegavati fiksiranjem crijeva za trbušnu stijenkku. Do prolapsa može doći i kroz mukoznu fistulu, odnosno distalni dio bipolarne "loop" kolostome. Da bi se to izbjeglo, potrebno je distalnu stomu napraviti što manjom. Prolaps crijeva kroz stomu u težim slučajevima može voditi u nekrozu tkiva i potrebu za resekcijom crijeva. U djece s kloakalnim malformacijama svaki je centimetar crijeva važan i može činiti razliku između kontinencije i inkontinencije, što ovoj komplikaciji daje na izuzetnoj važnosti. Kod bipolarnih "loop" kolostoma može doći i do nepotpune derivacije fekalnog sadržaja, što obično uzrokuje rekurentne urinarne infekcije.<sup>[47]</sup> Neadekvatni smještaj bipolarne stome na trbušnoj stijenci, gdje su proksimalna i distalna stoma smještene preblizu jedna drugoj, dovodi do poteškoća s postavljanjem vrećice i kontaminacije mukozne fistule fekalnim sadržajem. Rijeđe komplikacije su crijevne opstrukcije, infekcije i sepsa. Hartmannova resekcija pri kojoj proksimalni kraj crijeva čini stomu na trbušnoj stijenci, a distalni kraj se slijepo zatvara, ne preporuča se zbog nemogućnosti izvođenja dijagnostičkih zahvata poput distalnog kolostograma, nemogućnosti irigacije i čišćenja distalnog dijela crijeva i čestih urinarnih infekcija.<sup>[52]</sup>



Najčešća pogrešna dijagnoza je rektovaginalna fistula<sup>[47]</sup>, zbog čega se kod tih pacijenata korigira samo položaj rektuma, dok urogenitalni sinus zaostaje i zahtijeva reoperaciju. Do zabune nekada dovodi i izgled vanjskog spolovila, kada se hipertrofija klitorisa interpretira kao dvosmisleno spolovilo, pa slijede nepotrebne endokrinološke pretrage. Potreban je temeljit pregled perineuma i dobra diferencijalna dijagnoza da bi se izbjegle ove pogreške.

Za konačnu evaluaciju malformacije ključne su kontrastne i endoskopske pretrage kroz vanjsko ušće na perineumu.<sup>[45]</sup> Učini se dijaskopska genitografija radi dobivanja detaljnijih informacija o anatomskim posebnostima malformacije.<sup>[53]</sup> Endoskopsko mjerenje duljine zajedničkog izvodnog kanala treba biti učinjeno što ranije, kako bi se na temelju te informacije roditeljima moglo reći nešto više o funkcionalnoj prognozi pacijenta. Retrospektivna analiza velikog broja pacijenata s kloakalnom malformacijom pokazala je važnost podjele pacijenata u dvije skupine ovisno o duljini zajedničkog izvodnog kanala.<sup>[46]</sup> Prva skupina u koju spada veći dio pacijenata (62%) odnosi se na one sa zajedničkim kanalom kraćim od 3 cm. Incidencija povezanih uroloških defekata u ovoj skupini je 59%. Rekonstrukcija obično ne zahtijeva laparotomiju, operativni zahvat traje kraće i oporavak je brži. Druga skupina u koju pripada manji dio pacijenata (38%) obuhvaća one pacijente čiji je zajednički kanal dulji od 3cm. U toj je skupini incidencija povezanih uroloških defekata veća nego u prvoj i iznosi čak 91%. Korekcija malformacije obično zahtijeva i laparotomiju, zahvat traje dulje i postoperativna skrb je potrebna dulje.<sup>[46]</sup>

Cistoskopijom i vaginoskopijom treba pokušati smjestiti svakog pacijenta s kloakalnom malformacijom u jednu od ovih skupina. O tome kojoj skupini pripada ovisit će potreba za slanjem pacijenta na liječenje u referentni centar s velikim iskustvom u liječenju takvih malformacija.

### 3. 3. INICIJALNO ZBRINJAVANJE KLOAKALNE EKSTROFIJE

Zbrinjavanje novorođenčeta s kloakalnom ekstrofijom zahtijeva multidisciplinarni pristup čiji je cilj osigurati funkcionalnost urogenitalnog i probavnog sustava i adekvatan psihomotorički razvoj djeteta. Kliničkim pregledom najčešće se nalazi ekstrofija mjehura i ileocekalnog dijela kolona, omfalokela i imperforirani anus.<sup>[10]</sup> Omfalokela može sadržavati dijelove tankog crijeva ili jetre. Falične ili klitoralne polovice mogu biti potpuno razdvojene ili odsutne, a skrotum, odnosno labije, su široko razmaknute. U dječaka često nalazimo nespuštene testise uz bilateralnu ingvinalnu herniju, a neadekvatno razvijen penis često se opisuje i kao dvosmisleno spolovilo. U djevojčica, čest nalaz je duplikacija ili ageneza vagine. Nerijetko je prisutan deformitet zdjelice u vidu dijastaze zdjelične simfize. Inicijalno zbrinjavanje, nakon stabilizacije vitalnih parametara, započinje prekrivanjem prolabiranih organa i sluzničnih površina sterilnim materijalima koji štite od traume, infekcije i gubitka tjelesne tekućine i topline.

U novorođenčadi s kloakalnom ekstrofijom veliki kirurški zahvat potreban je odmah po rođenju.<sup>[3]</sup> Većina stručnjaka slaže se da inicijalno zbrinjavanje novorođenčadi s kloakalnom ekstrofijom treba uključivati popravak omfalokele, zatvaranje mokraćnog mjehura i stvaranje fekalne diverzije odnosno anusa praetera na trbušnoj stijenci.<sup>[11, 54]</sup> Omfalokelu treba zbrinuti unutar 48-72 h od rođenja zbog mogućnosti spontane rupture. Ekstrofija mjehura, ovisno o anatomskim varijablama poput veličine samog mjehura i postojanja povezanih anomalija kralježnice, rekonstruira se u jednom aktu ili se prvo učini aproksimacija polovica da bi se kasnije konačno zatvorio defekt. Široko razmaknuta pubična simfiza se aproksimira, što je važna karika u sprječavanju prolapsa mokraćnog mjehura.<sup>[11]</sup> Cilj ranog zbrinjavanja je započeti hranjenje na usta i što prije staviti probavnu

cijev u funkciju, što će doprinijeti rastu i razvoju djeteta i same probavne cijevi. Konzultiraju se dječji urolozi, kirurzi, neurokirurzi i ortopedi u svrhu evaluacije stanja i planiranja operativnog zahvata. Potrebno je razgovarati s roditeljima djeteta i informirati ih o potrebnim kirurškim zahvatima i očekivanim ishodima rekonstrukcije malformacije u smislu mogućih funkcionalnih deficita.<sup>[55]</sup>

Potrebna je analiza parametara bubrežne funkcije, elektrolitnog statusa i krvne slike. Ako spol nije do tada određen, ni očit prema značajkama vanjskog spolovila, može se učiniti kariotipizacija. U traganju za povezanim anomalijama, učini se rentgenogram toraksa, kralježnice i zdjelice. Ultrazvuk bubrega važan je dio pregleda jer su anomalije gornjeg dijela urinarnog trakta, poput unilateralne ageneze bubrega, zdjeličnog bubrega, potkovastog bubrega i hidronefroze prisutne u 41% do 66% slučajeva.<sup>[56]</sup> Magnetnom rezonancijom obavezno se isključuju ili potvrđuju anomalije kralježnice, jer je određeni oblik spinalnog disrafizma prisutan u većine pacijenata.<sup>[11]</sup>

Većina pacijenata s kloakalnom ekstrofijom ima lošu prognozu po pitanju fekalne kontinencije. Većinom su to pacijenti s loše razvijenim sakrumom ili značajnim defektima kralježnice, neadekvatnim analnim sfinkterom i slabom funkcijom perinealnog mišićja.<sup>[54]</sup> Kod takvih pacijenata, zbog vrlo loše funkcionalne prognoze po pitanju fekalne kontinencije, najčešće se na trbušnu stijenku izvede trajna terminalna kolostoma. Kod pacijenata s dobro razvijenim perinealnim mišićima postoje bolji izgledi za uspješnu rekonstrukciju anorektuma, pa se najčešće izvede privremena rasteretna kolostoma. Pristup liječenju takve malformacije mora biti individualiziran i prilagođen specifičnim karakteristikama svakog pojedinca. Pacijenti s kloakalnom ekstrofijom često su rođeni s

minimalnim rudimentarnim kolonom ili ga uopće nemaju, no u ovom širokom spektru malformacija postoje i pacijenti s normalnim kolonom.<sup>[54]</sup> U pacijenata s rudimentarnim mikrokolonom, pokazalo se smislenim uključiti ga u probavni trakt.<sup>[3]</sup> Rastom i razvojem djeteta, takav neadekvatni rudimentarni mikrokolon nije uputno odstranjivati ni koristiti u rekonstruktivnim zahvatima, već ga treba ostaviti dijelom gastrointestinalnog trakta. Radiološkim pretragama dokazano je da rastom i razvojem djeteta rudimentarni kolon uključen u probavni trak može narasti do 40 cm u duljinu, proširiti se i adekvatno apsorbirati vodu iz crijevnog sadržaja, što će doprinijeti formiranju normalne stolice i poboljšati krajnji ishod u slučaju rekonstrukcije anorektuma, kao i kvalitetu života u pacijenata s kolostomom. Osim toga, opisani su slučajevi u kojima je za takvu djecu fatalan bio upravo gubitak tekućine i elektrolitni disbalans, što je dodatan argument za očuvanje kolona.

Na odluku je li pacijent dobar kandidat za rekonstrukciju anorektuma, utjecat će duljina kolona i sposobnost formiranja čvrste stolice.<sup>[54]</sup> Uvriježeno je mišljenje da se odluka o anorektoplastici temelji na kvaliteti sfinkterskog mehanizma i integritetu kralježnice i sakruma. Pena kao glavni čimbenik za ovu odluku navodi mogućnost formiranja čvrste stolice, koja će primarno ovisiti o duljini kolona. Navodi da prisutnost dobrog sfinktera i normalnog sakruma, što je u pacijenata s ekstrofijom rijetkost, neće omogućiti kontinenciju ukoliko pacijent ima tekuće, neformirane stolice. S druge strane, pacijenti s neadekvatnim sfinkterom i displastičnim sakrumom bit će dobri kandidati za rekonstrukciju uz uvjet da imaju dovoljnu duljinu kolona da formiraju čvrstu stolicu, što će im omogućiti da ostanu čisti uz režim pražnjenja crijeva<sup>[57]</sup>, čak i ako ne postignu primarnu kontinenciju. Nemogućnost formiranja čvrste stolice gotovo beziznimno rezultira neuspjehom režima pražnjenja crijeva. Pena naglašava važnost objedinjenog plana zbrinjavanja u kojem je

prvi korak odrediti je li pacijent kandidat za anorektoplastiku, što će odrediti daljnje mogućnosti u rekonstrukciji urogenitalnog sustava koja je potrebna u većine pacijenata, a pri kojoj se vrlo često koristi tkivo kolona. Kod djece koja mogu formirati čvrstu stolicu s ili bez pomoći opstipirajuće prehrane i loperamida, važno je čuvati svaki centimetar kolona, te za rekonstrukciju vagine i urinarnog sustava koristiti druga tkiva poput tankog crijeva ili želuca. U djece s normalnom duljinom kolona to je pitanje od manje važnosti.

Prije definitivne korekcije malformacije potrebne su radiološke studije i endoskopija zajedničkog kanala. Od radioloških studija radi se distalni kolostogram prilikom čega se, nakon označavanja područja analne jamice rendgenski vidljivim markerom, u distalnu stому pod tlakom injicira vodotopivi kontrast. Dijaskopijom se promatra punjenje distalnog kolona i dobivaju informacije o specifičnoj anatomiji malformacije.<sup>[58]</sup> Mjeri se udaljenost rektuma od sakruma o čemu će ovisiti mogućnost pristupanja na strukture i korekciju posteriornim sagitalnim pristupom i potreba za laparotomijom. Endoskopijom se uobičajeno mjeri duljina zajedničkog izvodnog kanala kloake. Potrebno je utvrditi i postojanje, veličinu i poziciju vagine ili hemivagina. Čak i uz sofisticirane metode poput 3D kloakagrama i magnetske rezonancije zdjelice, svi detalji anatomije često se utvrde tek prilikom operativnog zahvata.<sup>[59]</sup>

Zbog velikih napredaka u medicini i dječjoj kirurgiji, glavna problematika novorođenčadi s kloakalnom ekstrofijom nije više preživljavanje takve djece, već pitanja kvalitete života. Takvoj djeci obično su potrebni višestruki kirurški zahvati, susreću se s brojnim psihološkim i socijalnim izazovima, pa je obitelji često potrebno stručno savjetovanje.<sup>[10]</sup> Prehranu, rast i razvoj djeteta treba strogo nadzirati. <sup>[11]</sup>

## 4. KIRURŠKO LIJEČENJE KLOAKALNIH MALFORMACIJA

Liječenje kloakalnih malformacija jedan je od impresivnih izazova dječje kirurgije. Cilj rekonstrukcije je postizanje adekvatne funkcije anorektuma, urinarnog i genitalnog sustava. Najčešće je za to potrebno više kirurških zahvata.<sup>[60]</sup> Konačnoj korekciji kloakalne malformacije može se pristupiti već mjesec dana nakon rođenja, pod uvjetom da dijete pokazuje dobar rast i razvoj.<sup>[46]</sup> Idealno je da dijete bude oslobođeno pelena prije nego što krene u školu.<sup>[11]</sup> Dob u kojoj se odlučuje ići na definitivnu korekciju također ovisi o iskustvu kirurškog, anesteziološkog i neonatološkog tima.<sup>[7]</sup> Revolucija u kirurškom liječenju kloakalnih malformacija započela je radom Alberta Pene koji je u rekonstrukciju implementirao metodu posteriornog sagitalnog pristupa (PSARP) i totalne urogenitalne mobilizacije. Njegove metode pružaju mogućnost potpune rekonstrukcije urinarnog i genitalnog trakta, rektuma i anusa tijekom jedne operacije.<sup>[61, 62]</sup> Do tada, kod većine pacijenata u prvom postupku rekonstruirao bi se samo anorektum, dok bi se urinarni trakt i genitalni sustav rekonstruirao kasnije, u zasebnom zahvatu, što najčešće nije davalo optimalan konačni rezultat.<sup>[63]</sup> Do implementacije totalne urogenitalne mobilizacije, rekonstrukcija kloakalnih malformacija uključivala je i odvajanje vagine od urinarnog trakta, što je tehnički izazovan i dugotrajan postupak. Moguće oštećenje vaskularne opskrbe tih struktura prilikom njihova odvajanja bio je glavni uzrok komplikacija poput uretrovaginalnih fistula, vaginalnih striktura i stečenih vaginalnih atrezija. Totalnom urogenitalnom mobilizacijom izbjegava se razdvajanje vagine od urinarnog trakta, tako da se uretra i vagina mobiliziraju zajedno i spuste do perineuma kao jedna struktura. Cijeli urogenitalni sinus odvoji se prepariranjem stražnjeg i lateralnih stijenki vagine, te prednje stijenke uretre i mokraćnog mjehura od okolnog tkiva, da bi se dobila dovoljna dužina da otvori vagine i uretre zajedno dosegnu perineum.

Rekonstrukciju je potrebno prilagoditi svakom pojedinom pacijentu, poštujući raznolikost anatomskih varijanti unutar spektra kloakalnih malformacija. Ovisno o tipu malformacije, razlikujemo nekoliko kirurških pristupa<sup>[7]</sup> :

#### a) KLOAKE SA ZAJEDNIČKIM KANALOM KRAĆIM OD 1 CM

Kod kloaka sa iznimno kratkim zajedničkim kanalom, otvor uretre najčešće je vidljiv na perineumu i nije potrebna totalna urogenitalna mobilizacija. Posterioanim sagitalnim pristupom prvo se odvaja rektum od stražnjeg vaginalnog zida i smješta na perineum u centar sfinkterskog mehanizma. Mobiliziraju se stijenke vagine i stvara adekvatni introitus na perineumu. Nakon toga se učini anorektoplastika, odnosno 'pull-through' zahvat s provlačenjem rektuma u centar sfinkterskog mehanizma na perineumu. Ako je rektum izrazito dilatiran, treba biti sužen klinastom resekcijom ili plikacijom oko sonde adekvatne širine.<sup>[3]</sup>

#### b) KLOAKE SA ZAJEDNIČKIM KANALOM IZMEĐU 1 I 3 CM

Kod pacijenata s duljinom zajedničkog izvodnog kanala kloake manjom od 3 cm cijeli zahvat izvediv je iz posterioanog sagitalnog pristupa i bez laparotomije. Odvaja se rektum od vagine i nakon toga izvodi totalna urogenitalna mobilizacija. Zajednički kanal podijeli se po duljini u dva dijela koji se iskoriste kao tkivni režnjevi u rekonstrukciji labija. Vanjsko ušće uretre i otvor vagina fiksiraju se za perineum. Zatim se učini anorektoplastika kao što je gore opisano.

### c) POSTERIORNA KLOAKA

U ovom obliku malformacije vanjsko ušće zajedničkog izvodnog kanala kloake smješteno je na uobičajenoj poziciji anusa. Većina takvih pacijenata ima normalan anus koji se treba pokušati očuvati u postupcima rekonstrukcije u svrhu postizanja potpune fekalne kontinencije. U ovakvom tipu kloake, urogenitalni sinus se otvara u prednju stijenku rektuma. Koristi se transanorektalni pristup urogenitalnom sinus i učini totalna urogenitalna mobilizacija.

### d) KLOAKE SA ZAJEDNIČKIM KANALOM DULJIM OD 3 CM

U pacijenata sa zajedničkim izvodnim kanalom kloake duljim od 3 cm nakon totalne urogenitalne mobilizacije ispreparirana vagina i uretra još su uvijek previsoko u zdjelici da bi ih se moglo smjestiti na odgovarajuće mjesto na perineumu. U tom slučaju potrebno ih je ipak odvajati da bi se dobilo na duljini struktura, što je tehnički vrlo izazovno i zahtijeva minuciozno postupanje. Nakon totalne urogenitalne mobilizacije to je znatno jednostavnije jer su strukture lakše dostupne kirurgu i opseg disekcije je manji.<sup>[62]</sup> Dugi zajednički kanal najčešće znači i veću duljinu zajedničkog zida između struktura koje treba rekonstruirati i time i složeniji kirurški zahvat. Duljina kanala između 3 i 5 cm često znači i da je konfluencija struktura smještena previsoko za posteriorni sagitalni pristup, a prenisko za pristupanje kroz abdomen. U takvim slučajevima kombiniraju se posteriorni sagitalni pristup za mobilizaciju rektuma i laparotomija za totalnu urogenitalnu mobilizaciju. Totalnom urogenitalnom mobilizacijom skraćuje se ukupno trajanje rekonstrukcije za 70%, estetski rezultat je bolji, krvna opskrba struktura nije ugrožena i opisane komplikacije su znatno rjeđe.<sup>[62]</sup>



Kod kratkih vagina smještenih visoko u zdjelici može biti potreban postupak nadomještanja tkiva vagine tkivom rektuma, kolona ili tankog crijeva.<sup>[46]</sup> Kod pacijenata koji imaju lošu prognozu za fekalnu kontinenciju i kod kojih se smatra da će u konačnici biti nosioci trajne kolostome, za rekonstrukciju vagine može se koristiti rektum. U nekim slučajevima postoji značajna dilatacija rektosigmoida koja omogućava da longitudinalnom podjelom tog dijela crijeva dobijemo dovoljnu količinu tkiva koju tubularizacijom koristimo za rekonstrukciju vagine, bez negativnog utjecaja na fekalnu kontinenciju. Ako rektum nije opcija, za rekonstrukciju vagine mogu se koristiti i sigmoidni ili descendentni kolon i distalni ileum. Komplikacije takvih zahvata uključuju razvoj maligne bolesti neovagine<sup>[64]</sup>, nedovoljni rast neovagine zbog nedostatka hormonalnog odgovora neovaginalnog tkiva tijekom puberteta, prolaps neovagine<sup>[65]</sup>, ulcerozni kolitis<sup>[66]</sup> i druge. U slučajevima kad vagina ne doseže perineum može se koristiti i 'vaginal switch'. Zahvat 'vaginal switch' izvodi se samo u specifičnim slučajevima gdje postoje dvije velike hemivagine. Jedna hemivagina, čiji se pripadajući hemiuterus „žrtvuje“ uz očuvanje ipsilateralnog ovarija, premjesti se ispod kontralateralne vagine tako da je fornix usmjeren prema perineumu, a zajedno s kontralateralnom hemivaginom tubularizira se u jednu vaginu adekvatne duljine. Prednost ovakvog zahvata je korištenje samo vaginalnog tkiva za rekonstrukciju vagine.<sup>[7]</sup>

Novostvoreni vaginalni i analni otvori rutinski se dilatiraju Hegarovim dilatatorima odgovarajuće veličine da bi se održala prohodnost. Reverzija rasteretne kolostome učini se 4 do 6 tjedana nakon rekonstrukcije anorektuma. Tri tjedna nakon operacije, endoskopski se ocjenjuje cijeljenje i procjenjuje potreba za kateterizacijom mokraćnog mjehura ako spontano pražnjenje nije zadovoljavajuće.<sup>[3]</sup>

Od vitalne je važnosti evaluirati postoji li kod pacijenta vezikoureteralni refluks. Ako je zbog korekcije malformacije potrebna laparotomija, reimplantacija uretera može se učiniti u istom operativnom postupku, dok se kod drugih može izvršiti kasnije.<sup>[46]</sup>

Opisana je i uporaba laparoskopije u korekciji kloakalnih malformacija. Zahvat uključuje laparoskopsku anorektoplastiku i modificiranu korekciju urogenitalnog sinusa, a prikladan je u odabranim slučajevima s rektumom položenim iznad pubokokcigealne linije i zajedničkim kanalom kraćim od 3 cm.<sup>[67]</sup>

Kod rekonstrukcije mokraćnog mjehura u pacijenata s kloakalnom ekstrofijom cilj je stvoriti rezervoar dovoljno velik da se ne treba prazniti češće od svakih nekoliko sati i konduit s mehanizmom kontinencije za sprječavanje istjecanja mokraće. Intermitentnom kateterizacijom takvo dijete može ostati 'suho' i društveno prihvaćeno.<sup>[68]</sup>

Gastrocistoplastika je jedna od rekonstruktivnih opcija, kod koje je prednost što kiseli pH koji stvara želučano tkivo smanjuje učestalost infekcija i formacije kamenaca, a nedostatak bol koja se ponekad javlja kao reakcija tkiva mokraćnog mjehura na izloženost kiselinu i zahtijeva simptomatsku terapiju lijekovima poput inhibitora protonske pumpe. Izvodi se i augmentacija mjehura dijelom tankog crijeva, najčešće ileuma. Prednost ileocistoplastike, u usporedbi s gastrocistoplastikom, je obilje dostupnog tkiva tankog crijeva, no nedostatak je sekrecija sluzi koja može podržavati infekcije u takvom mjehuru i nastanak kamenaca. Obje metode u djece s kratkom ukupnom duljinom probavne cijevi mogu negativno utjecati na njihov nutritivni status, pa je u tom slučaju moguće razmotriti odgađanje definitivne rekonstrukcije urinarnog trakta do kasnije dobi u kojoj bi to bolje tolerirali.<sup>[11]</sup> Ureteri obično zahtijevaju reimplantaciju. Kod djece s kloakalnom ekstrofijom gotovo uvijek postoje dvije

široko razdvojene vagine. U takvim slučajevima veća se hemivagina može mobilizirati na perineum uz resekciju manje hemivagine, pripadajućeg hemiuterusa i tube uterine i očuvanje oba ovarija. Opcije su i već opisani zahvat "vaginal switch" ili parcijalna, odnosno totalna rekonstrukcija vagine tkivom tankog crijeva u slučajevima kad vagina unatoč mobilizaciji ne doseže perineum.

Kandidati za 'pull-through' anorektoplastiku su pacijenti bez anomalija kralježnice i sakruma, razvijenim gluteusima i interglutealnom brazdom i adekvatno razvijenim perinealnim mišićjem s dobrim odgovorom na električnu stimulaciju.<sup>[3]</sup> Kod pacijenata koji nisu kandidati za anorektoplastiku, na trbušnu stijenku izvede se trajna terminalna kolostoma.

Rekonstrukcija vanjskih spolnih organa izvor je velikih dilema u dječaka s kloakalnom ekstrofijom kariotipa XY bez formiranog tkiva za adekvatnu rekonstrukciju penisa. Početkom 21.stoljeća u fokus dolazi potreba za rekonstrukcijom adekvatnog penisa<sup>[69]</sup> Većina kirurga nekad se slagala s mišljenjem da je djecu kariotipa XY bolje odgojiti kao djevojčice u slučajevima kad rekonstrukcija adekvatnog penisa nije moguća. Takva djeca su obično rano gonadektomirana, te im je učinjena vaginoplastika i labioplastika.<sup>[70]</sup> Vrijeme je pokazalo da se u takve djece ipak često javljao i određen stupanj 'muškog' ponašanja. Zapažena je veća prevalencija depresije u grupi pacijenata koji su prošli operaciju promjene spola.<sup>[71]</sup> Sve više pažnje posvećivalo se društvenim, psihološkim i psihoseksualnim poteškoćama s kojima su se takvi pacijenti suočavali.<sup>[72]</sup> Također se pojedinci iz te skupine češće izražavaju kao homoseksualci. Danas je poznato da genetički faktori i prenatalna androgenizacija ploda, tzv. androgeni imprinting, imaju

značajan utjecaj na formiranje spolnog identiteta, unatoč ranoj gonadektomiji i odgajanju novorođenčadi kariotipa XY u ženskoj ulozi.<sup>[73]</sup> S druge strane, u dječaka s neadekvatnim penisom česti su teški psihološki problemi i frustracije zbog niskog samopouzdanja, a kasnije i impotencije i nemogućnosti penetrativnog seksa. Zato se još devedesetih godina dvadesetog stoljeća smatralo se da je bolje takvoj djeci učiniti genitoplastiku i odgajati ih kao žensku djecu.<sup>[74, 75]</sup> Dodjela ženskog spola u pacijenata kariotipa XY s kloakalnom ekstrofijom zbog poteškoća u rekonstrukciji falusa danas se smatra neprikladnim rješenjem.<sup>[76, 77]</sup> Konstrukcija pseudofalusa slobodnim podlaktičnim ili fibularnim režnjem neke su od metoda koje daju nadu za buduće bolje rješavanje ovog složenog problema.<sup>[78, 79]</sup> Za sada ne postoji savršena solucija za ovaj problem. Metode rekonstrukcije muškog vanjskog spolovila još su neusavršen i tehnički vrlo izazovne, no daje im se prednost nad promjenom spola već više od desetljeća.<sup>[80]</sup>

Zajednički nazivnik svim pacijentima s kloakalnim malformacijama, a osobito kloakalnom ekstrofijom, je veliki broj operativnih zahvata koji su potrebni za korekciju malformacije. Reoperacije kod pacijenata s kloakalnom malformacijom često znače i lošiji krajnji funkcionalni ishod. Najčešće se izvode zbog stečenih atrezija i striktura vagine i uretre, prolapsa rektuma i neovagine, dehiscijencija, formiranja apscesa i fistula.<sup>[7]</sup> Primijećeno je da i roditelji i sama djeca psihički dobro podnesu potrebu za višestrukim operacijama ukoliko je krajnji ishod zadovoljavajući.<sup>[11]</sup>

## 5. FUNKCIONALNI ISHODI REKONSTRUKCIJE KLOAKALNIH MALFORMACIJA

Objavljeno je relativno malo radova koji analiziraju dugoročne rezultate liječenja kloakalnih malformacija obzirom na kontinenciju, reproduktivnu funkciju i općenitu kvalitetu života. Vrlo je malo informacija o funkcionalnom statusu i kvaliteti života takvih pacijenata nakon što prođu kroz pubertet i dosegnu puni stupanj rasta i razvoja. Najviše slučajeva opisali su i objavili W.H. Hendren, M.A. Levitt i A. Pena u svojim retrospektivnim studijama<sup>[3, 81]</sup> U velikoj retrospektivnoj studiji s 339 pacijenata objavljeni su rezultati rekonstrukcije kloakalnih malformacija.<sup>[46]</sup> Kod svih pacijenata korišten je posteriorni sagitalni pristup, a kod 111 pacijenata bila je potrebna i laparotomija.

60% svih pacijenata kontrolira pražnjenje crijeva. Ostalih 40% je fekalno inkontinentno, ali uspješno izmiču neugodnim situacijama koje bi im značajno smanjile kvalitetu života i ostaju "čisti" pažljivim odabirom pomoćnih postupaka poput korištenja laksativa, lijekova i klistiranja.<sup>[57]</sup>

U 24 od 339 pacijenata iz studije inicijalna je rasteretna kolostoma formirana nisko, ostavljajući prekratak distalni dio kolona, što je interferiralo s 'pull-through' zahvatom tijekom konačne korekcije malformacije. U 23 pacijenata došlo je do prolapsa crijeva kroz kolostomu, češće u pacijenata kod kojih je kolostoma rađena sa mobilnim dijelom kolona.

Kod 54% od svih evaluiranih pacijenata postignuta je urinarna kontinencija. 24% koristi intermitentnu kateterizaciju kroz svoju uretru, dok 22% ima derivaciju urina tipa Mitrofanoff. 78% pacijenata sa zajedničkim kanalom duljim od 3cm ima potrebu za intermitentnom

kateterizacijom, dok u skupini onih sa zajedničkim kanalom kraćim od 3cm kateterizaciju treba 28%.

Vagina je rekonstruirana 'pull-through' zahvatom u 196 slučajeva, lokalnim tkivnim režnjem u 38 slučajeva, manevrom "vaginal switch" u 30 slučajeva i stvaranjem neovagine tkivom rektuma ili tankog ili debelog crijeva u 75 slučajeva. Komplikacije su uključivale 17 vaginalnih striktura i 19 uretrovaginalnih fistula.

Kod 36 pacijenata bilo je potrebno učiniti reviziju zbog perzistentnog urogenitalnog sinusa, koji je zaostao nakon nepotpune korekcije u drugim institucijama, gdje se pod pogrešnom dijagnozom rektovaginalne fistule mobilizirao i korigirao samo rektum. Kod 38 pacijenata revizija je bila potrebna zbog komplikacija prve operacije u drugim institucijama, najčešće atrezija i stenoza vagine ili uretre.

Jedan od sustavnih pregleda literature vezane uz dugoročno praćenje i funkcionalni ishod korekcije kloakalnih malformacija<sup>[60]</sup> pokazuje da je, prema Krickenbeckovim kriterijima, voljno pražnjenje crijeva moguće u 108 od 188 (57%) pacijenata kod kojih je ta funkcija evaluirana. 146 od 205 evaluiranih nije u potpunosti kontinentno (71%), dok je opstipacija prisutna u 31 od 61 evaluiranih (51%). Spontano pražnjenje mokraćnog mjehura zabilježeno je kod 138 od 299 evaluiranih pacijenata (46%). Evaluacija kontinencije urina učinjena je kod 166 pacijenata od kojih je 38 (23%) imalo određen stupanj inkontinencije. U 71 slučaju evaluirana je funkcija genitalnog sustava. U 25 slučajeva (35%) pacijentice su imale normalne menstrualne cikluse. Od 63 slučaja u kojima se evaluira potreba za dodatnim liječenjem, 24 pacijentice (38%) išle su na dodatne zahvate zbog hematometre

uzrokovane opstrukcijom. Samo studija Warne et al (2003.) evaluira seksualnu aktivnost, gdje je 12 od 21 (57%) njihovih pacijentica seksualno aktivno.

Određen stupanj poboljšanja crijevne funkcije nakon prolaska kroz pubertet, u usporedbi s predškolskom dobi zabilježen je u više različitih studija na pacijentima s kloakalnim malformacijama.<sup>[82]</sup> Postotak fekalne kontinencije veći je u adolescenata i odraslih nego u djece. Razni faktori su mogući razlog iza takve statistike. Adolescenti i odrasli dosegnu maksimalni stupanj adaptacije na svoje stanje i obično razviju vlastite strategije, poput promjene prehrambenih navika i povremenog uzimanja antipropulzivnih lijekova, koje im pomažu da kontroliraju defekaciju.<sup>[83]</sup>

Važnost dugoročnog praćenja pacijenata nakon konačne korekcije malformacije leži u učestalim komplikacijama koje se moraju adekvatno zbrinjavati. Pacijenti često pate od opstipacije koja se treba ustrajno riješavati, a može uzrokovati i 'overflow' inkontinenciju. Pacijenti s derivacijom urina ostaju pod doživotnim nadzorom zbog eventualnih metaboličkih poremećaja, evaluacije bubrežne funkcije, formacije kamenaca, razvoja vezikoureteralnog refluksa i čestih urinarnih infekcija.<sup>[46]</sup>

Dugotrajan nadzor potreban je i zbog mogućih ginekoloških i opstetričkih poteškoća. Nerijetko je prisutna nemogućnost izlaska menstrualne krvi tijekom mjesečnice zbog atrezija u genitalnom sustavu. Dijagnoza kongenitalne kloakalne malformacije uz kiruršku korekciju ne isključuje mogućnost trudnoće i porođaja, no često su potrebne mjere potpomognute oplodnje i porod carskim rezom. Dvije pacijentice iz studije od 339 slučajeva uspješno su rodile vaginalnim putem.<sup>[46]</sup>

Napretkom kirurških tehnika, postoperativne skrbi i boljim razumijevanjem problematike kloakalne ekstrofije, preživljenje novorođenčadi s tom kongenitalnom malformacijom povećano je na gotovo 100%.<sup>[55]</sup> Sada je liječenje usmjereno na poboljšanje kvalitete života i cjeloživotne skrbi koja je takvim pacijentima potrebna.

Kod pacijenata s ekstrofijom kloake, potpuna fekalna kontinencija nakon rekonstrukcije je rijedak ishod zbog česte slabosti perineuma i sfinkterskog mehanizma. Unatoč tome, zadovoljavajuća kontinentnost može se postići prilagođenom prehranom s odgovarajućim sadržajem vlakana, prokineticima, klizmama i drugim. Rijetka je i potpuna urinarna kontinencija s voljnim pražnjenjem mjehura, a češća potreba za kontinentnim sustavom derivacije urina uz intermitentnu kateterizaciju.<sup>[11]</sup>

Unatoč napretku kirurške tehnike i rastućim saznanjima o ovim teškim malformacijama, nakon rekonstrukcije još uvijek često zaostaju funkcionalni poremećaji svih triju involviranih sustava. Optimalno je da se pacijenti liječe u specijaliziranim referentnim centrima gdje multidisciplinarni timovi mogu skupiti dovoljno iskustva u zbrinjavanju takvih pacijenata. Međunarodni registar pacijenata s kloakalnim malformacijama uz bilježenje njihovih dugoročnih funkcionalnih ishoda i komplikacija mogao bi doprinijeti boljem razumijevanju ove problematike.<sup>[60]</sup>



## 6. ZAKLJUČAK

Kloakalne malformacije su najteže i najrjeđe malformacije u spektru anorektalnih malformacija. Embrionalni razvoj kloake i patogeneza nastanka kloakalnih malformacija još nije u potpunosti razjašnjena. Brojne nove studije na životinjskim i ljudskim embrijima dale su doprinos boljem razumijevanju tog složenog procesa, što bi napretkom medicine i tehnologije u budućnosti možda moglo otvoriti prostora za uplitanje u patogenezu nastanka ovih malformacija.

Važno je pažljivom prenatalnom dijagnostikom rano postaviti dijagnozu, ili barem sumnju na kloakalnu malformaciju, što će pomoći pri pripremi za porod i inicijalno zbrinjavanje novorođenčeta. Neonatalna skrb zahtijeva iskusan tim neonatologa, dječjih kirurga i anesteziologa, pa novorođenče mora biti smješteno u tercijarnu zdravstvenu ustanovu s iskustvom u takvim malformacijama. Djeci s kloakalnim malformacijama treba omogućiti liječenje u zdravstvenoj ustanovi s velikim iskustvom u tom području i rekonstrukciju od strane kirurga posvećenom liječenju ovih teških malformacija.

Kirurško liječenje još nije savršeno, no iznimno je napredovalo i danas djeca s kloakalnim malformacijama preživljavaju u gotovo 100% slučajeva. Fokus se time premjestio na unaprjeđenje kvalitete života i postizanje urinarne i fekalne kontinencije, te omogućavanje normalnog seksualnog života i reprodukcije u odrasloj dobi.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Tomislavu Luetiću, na motivaciji, inspiraciji prilikom odabira teme i pomoći pri prikupljanju literature i pisanju ovog rada.

Ovaj diplomski rad posvećen je mojim roditeljima. Hvala vam na svemu.

Svojoj obitelji i prijateljima zahvaljujem na ljubavi i podršci tijekom pisanja ovog rada, kao i tijekom cijelog studija.

## 8. LITERATURA

1. van der Putte SC. The development of the human anorectum. *Anat Rec (Hoboken)* 2009;292:951–954.
2. Peña, A. Cloaca – Historical aspects and terminology. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(2):62-5.
3. Hendren WH. Cloaca, the most severe degree of imperforate anus: experience with 195 cases. *Ann Surg.* 1998;228:331-46.
4. Gupta A, Bischoff A. Pathology of cloaca anomalies with case correlation. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(2):66-70.
5. Brock WA, Pena A. Cloacal abnormalities and imperforate anus. In: Kelais PP, Belman AB, King L. *Clinical Pediatric urology.* 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia Saunders; 1992. p.920-42.
6. Wheeler PG, Weaver DD. Partial urorectal septum malformation sequence: a report of 25 cases. *Am J Med Genet.* 2001;103:99–105.
7. Bischoff, A. The surgical treatment of cloaca. *Semin Pediatr Surg.*2016;25(2):102-7.
8. Hendren WH. Cloacal malformations. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA. *Campbell’s Urology* 6th edn. WB Saunders, Philadelphia, pp 1822–1848.
9. Keppler-Noreuil, KM. OEIS complex (omphalocele, exstrophy, imperforate anus, spinal defects) a review of 14 cases. *Am J Med Genet* 99:271–279.
10. Arlen AM, Smith EA. Disorders of the bladder and cloacal anomaly. *Clin Perinatol.* 2014 Sep;41(3):695-707.

11. Lund DP, Hendren WH. Cloacal exstrophy: a 25-year experience with 50 cases. *J Pediatr Surg.* 2001;36(1):68-75.
12. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, et al. Exstrophy of the cloaca and exstrophy of the bladder: two different expressions of a primary developmental field defect. *Am J Med Genet* 2001;99:261–9.
13. Rosen NG, Hong AR, Soffer SZ, Rodriguez G, Pena A. Rectovaginal fistula: a common diagnostic error with significant consequences in girls with anorectal malformations. *J Pediatr Surg.* 2002 Jul;37(7):961-5.
14. Sieber WK, Klein R. Cloaca with non-adrenal female pseudohermaphroditism. *Pediatrics.* 1958;22(3):472-7.
15. Gough, M.H. Anorectal agenesis with persistence of cloaca. *Proc R Soc Med.* 1959;52:886–889.
16. Palken, M., Johnson, R.J., Derrick, W., Bill, A.H. Clinical aspects of female patients with high anorectal agenesis. *Surg Gynecol Obstet.* 1972;135:411–416.
17. Raffensperger, J.G., Ramenofsky, M.L. The management of a cloaca. *J Pediatr Surg.* 1973;8:647–657.
18. Kay, R., Tank, E.S. Principles of management of the persistent cloaca in the female newborn. *J Urol.* 1977;117:102–104.
19. Campbell MF, Walsh PC, Wein AJ, et al. Campbell-Walsh Urology. 8th ed., Vol. 3. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
20. Veal JR, McFetridge EM. Exstrophy of the bladder associates with intestinal fistula. *J Pediatr.* 1934;4:95. 5.
21. Hendren, W.H. Cloacal malformations: experience with 105 cases. *J Pediatr Surg.* 1992;27:890–901.

22. Levitt MA, Peña A. Cloacal malformations: lessons learned from 490 cases. *Semin Pediatr Surg.* 2010;19:128-38.
23. O'Rahilly R, Muller F: Developmental stages in human embryos. Washington, DC, Carnegie Institution, publication 637, 1989.
24. Langman's medical embryology. Sadler TW, Langman Jan. Medical embryology. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
25. Paidas CN, Morreale RF, Holoski KM, Lund RE, Hutchins GM. Septation and differentiation of the embryonic human cloaca. *J Pediatr Surg.* 1999 May;34(5):877-84.
26. Gupta A, Bischoff A, Peña A, Runck LA, Guasch G. The great divide: septation and malformation of the cloaca, and its implications for surgeons. *Pediatr Surg Int.* 2014 Nov;30(11):1089-95.
27. Fritsch H, Aigner F, Ludwikowski B, Reinstadler-Zankl S, Illig R, Urbas D, Schwarzer C, Longato S. Epithelial and muscular regionalization of the human developing anorectum. *Anat Rec (Hoboken)* 2007;290:1449–58.
28. van der Putte SC. The development of the human anorectum. *Anat Rec (Hoboken)* 2009;292:951–954.
29. Nievalstein RA , van der Werff JF, Verbeek FJ, Valk J, Vermeij-Keers C. Normal and abnormal embryonic development of the anorectum in human embryos. *Teratology.* 1998 Feb;57(2):70-8.
30. Bruch SW, Adzick NS, Goldstein RB, et al: Challenging the embryogenesis of cloacal exstrophy. *J Pediatr Surg* 31:768-770, 1996
31. Seifert AW, Bouldin CM, Choi KS, Harfe BD, Cohn MJ. Multiphasic and tissue-specific roles of sonic hedgehog in cloacal septation and external genitalia development. *Development.* 2009;136(23):3949–57.

32. Mo R, Kim JH, Zhang J, Chiang C, Hui CC, Kim PC. Anorectal malformations caused by defects in sonic hedgehog signaling. *Am J Pathol.* 2001;159:765–74.
33. Dravis C et al. Bidirectional signaling mediated by ephrin-B2 and EphB2 controls urorectal development. *Dev Biol.* 2004;271:272–90.
34. Li FF, Zhang T, Bai YZ, Yuan ZW, Wang WL. Spatiotemporal expression of Wnt5a during the development of the hindgut and anorectum in human embryos. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(8):983–8.
35. Wang C, Wang JY, Borer J, Li X. Embryonic Origin and Remodeling of the Urinary and Digestive Outlets. *Plos One.* 2013;8:e55587, 1–11.
36. Wang C, Gargollo P, Guo C, Tang T, Mingin G, Sun Y, Li X. Six1 and Eya1 are critical regulators of peri-cloacal mesenchymal progenitors during genitourinary tract development. *Dev Biol.* 2011;360(1):186–94.
37. Wu X, Ferrara C, Shapiro E, Grishina I. Bmp7 expression and null phenotype in the urogenital system suggest a role in re-organization of the urethral epithelium. *Gene Expr Patterns.* 2009;9(4):224–30.
38. Xu K et al. Bmp7 functions via a polarity mechanism to promote cloacal septation. *Plos One.* 2012;7(1):e29372.
39. Winkler NS, Kennedy AM, Woodward PJ. Cloacal malformation: embryology, anatomy, and prenatal imaging features. *J Ultrasound Med.* 2012;31(11):1843–55.
40. Kluth D, Fiegel HC, Metzger R. Embryology of the hindgut. *Semin Pediatr Surg.* 2011;20(3):152-60.
41. Robboy SJ, Prade M, Cunha G. Vagina. In: Sternberg SS, editor. *Histology for pathologists.* New York: Raven Press; 1992.
42. Calvo Garcia MA. Fetal MRI of cloacal extrophy. *Pediatr Radiol.* 2013;43:593-604.

43. Peiro JL, Scorletti F, Sbragia L. Prenatal diagnosis of cloacal malformation. *Semin Pediatr Surg.* 2016 Apr;25(2):71-5.
44. Warne SA, Hiorns MP, Curry J, Mushtaq I. Understanding cloacal anomalies. *Arch Dis Child* 2011;96:1072–6
45. Jaramillo D, Lebowitz RL, Hendren WH. The cloacal malformation: radiologic findings and imaging recommendations. *Radiology.* 1990 Nov;177(2):441-8.
46. Peña A, Levitt MA, Hong A, Midulla P. Surgical management of cloacal malformations: a review of 339 patients. *J Pediatr Surg.* 2004;39:470-9
47. Levitt MA, Peña A. Pitfalls in the management of newborn cloacas. *Pediatr Surg Int.* 2005 Apr;21(4):264-9.
48. Wilkins S, Peña A. The role of colostomy in the management of anorectal malformations. *Pediatr Surg Int* 1988;3:105- 9.
49. Gross GW, Wolfson PJ, Peña A. Augmented-pressure colostogram in imperforate anus with fistula. *Pediatr Radiol* 1991;21:560- 2.
50. Bischoff A, Levitt MA, Breech L, Loudon E, Peña A. Hydrocolpos in Cloacal Malformations. *J Pediatr Surg.* 2010;45(6):1241–1245.
51. Bhatnagar V, Agarwala S, Mitra DK. Tubed vaginostomy: a new technique for preliminary drainage of neonatal hydrometrocolpos. *Pediatr Surg Int.* 1998 Oct;13(8):613-4.
52. Pena A, Migotto-Krieger M, Levitt MA. Colostomy in anorectal malformations: a procedure with serious but preventable complications. *J Pediatr Surg.* 2006 Apr;41(4):748-56; discussion 748-56.
53. Rink RC, Kaefer M. Surgical management of disorders of sexual differentiation, cloacal malformation in wein aj. *Campbell-walsh urology.* 10<sup>th</sup>. 3379-88.

54. Soffer SZ1, Rosen NG, Hong AR, Alexianu M, Peña A. Cloacal exstrophy: a unified management plan. *J Pediatr Surg.* 2000 Jun;35(6):932-7.
55. Woo LL. Cloacal extrophy: a comprehensive review of an uncommon problem. *J Pediatr Urol.* 2010;6:102-11
56. Diamond DA, Jeffs RD. Cloacal exstrophy: a 22-year experience. *J Urol.* 1985 May;133(5):779-82.
57. Peña A, Guardino K, Tovilla JM, et al: Bowel management for fecal incontinence in patients with anorectal malformations. *J Pediatr Surg* 33:133-137.
58. Abdalla WM, De La Torre L. The high pressure distal colostogram in anorectal malformations: technique and pitfalls. *J Pediatr Surg.* 2017;S0022-3468(17)30199-9.
59. Patel MN, Racadio JM, Levitt MA, Bischoff A, Racadio JM, Peña A. Complex cloacal malformations: use of rotational fluoroscopy and 3-D reconstruction in diagnosis and surgical planning. *Pediatr Radiol.* 2012 Mar;42(3):355-63.
60. Versteegh HP, van Rooij IA, Levitt MA, et al. Long-term follow-up of functional outcome in patients with a cloacal malformation: a systematic review. *J Pediatr Surg.* 2013;48:2343-50.
61. Peña A, Devries PA. Posterior sagittal anorectoplasty: important technical considerations and new applications. *J Pediatr Surg.* 1982 Dec;17(6):796-811.
62. Peña A. Total urogenital mobilization--an easier way to repair cloacas. *J Pediatr Surg.* 1997 Feb;32(2):263-7.
63. Stephens, F.D., Smith, E.D. Anorectal Malformations in Children. Medical Publishers, Inc, Chicago; 1971:350–364
64. Schober JM. Cancer of the neovagina. *J Pediatr Urol.* 2007;3:167–70.



65. Burgu B, Duffy PG, Cuckow P, Ransley P, Wilcox DT. Long-term outcome of vaginal reconstruction: comparing techniques and timing. *J Pediatr Urol.* 2007;3:316–20.
66. Gabarain G, Garcia-Naveiro R, Ponsky TA, Boulanger SC, Parry RL. Ulcerative colitis of the neovagina as a postsurgical complication of persistent cloaca. *J Pediatr Surg.* 2012;47:e19–22.
67. Wang C et al. A new approach for persistent cloaca: Laparoscopically assisted anorectoplasty and modified repair of urogenital sinus. *J Pediatr Surg.* 2015 Jul;50(7):1236-40.
68. Gearhart JP, Jeffs RD. Techniques to create urinary continence in the cloacal exstrophy patient. *J Urol.* 1991 Aug;146(2):616-8.
69. Johnston JH. The Genital Aspects of Exstrophy. *J Urol.* 1975 May;113(5):701-5.
70. Gordetsky J, Joseph DB. Cloacal Exstrophy: A History of Gender Reassignment. *Urology.* 2015;86(6):1087-9.
71. Mukherjee B, McCauley E, Hanford RB, Aalsma M, Anderson AM. Psychopathology, psychosocial, gender and cognitive outcomes in patients with cloacal exstrophy. *J Urol.* 2007 Aug;178(2):630-5.
72. Ebert A1, Scheuering S, Schott G, Roesch WH. Psychosocial and psychosexual development in childhood and adolescence within the exstrophy-epispadias complex. *J Urol.* 2005 Sep;174(3):1094-8.
73. Reiner WG. Psychosexual development in genetic males assigned female: the cloacal exstrophy experience. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2004 Jul;13(3):657-74.
74. Husmann DA, McLorie GA, Churchill BM. Phallic reconstruction in cloacal exstrophy. *J Urol.* 1989 Aug;142(2 Pt 2):563-4; discussion 572.

75. Lund DP, Hendren WH. Cloacal exstrophy: experience with 20 cases. *J Pediatr Surg*. 1993 Oct;28(10):1360-8.
76. Diamond DA, Burns JP, Huang L, Rosoklija I, Retik AB. Gender assignment for newborns with 46XY cloacal exstrophy: a 6-year followup survey of pediatric urologists. *J Urol*. 2011 Oct;186(4 Suppl):1642-8.
77. Diamond DA, Burns JP, Mitchell C, Lamb K, Kartashov AI, Retik AB. Sex assignment for newborns with ambiguous genitalia and exposure to fetal testosterone: attitudes and practices of pediatric urologists. *J Pediatr*. 2006 Apr;148(4):445-9.
78. Bluebond-Langner R, Redett RJ. Phalloplasty in complete aphallia and ambiguous genitalia. *Semin Plast Surg*. 2011 Aug;25(3):196-205.
79. Morrison SD, Shakir A, Vyas KS, Kirby J, Crane CN, Lee GK. Phalloplasty: A Review of Techniques and Outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Sep;138(3):594-615.
80. Vliet RV et al. Clinical outcome of cloacal exstrophy, current status, and a change in surgical management. *Eur J Pediatr Surg*. 2015 Feb;25(1):87-93.
81. Levitt MA, Peña A. Cloacal malformations: lessons learned from 490 cases. *Semin Pediatr Surg*. 2010 May;19(2):128-38.
82. Rintala RJ, Lindahl H. Is normal bowel function possible after repair of intermediate and high anorectal malformations? *J Pediatr Surg*. 1995;30:491-4
- 83.** Rintala RJ. Congenital cloaca: Long-term follow-up results with emphasis on outcomes beyond childhood. *Semin Pediatr Surg*, 2016;25(2):112-6.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 10. kolovoza 1992. u Puli. Odrastala sam u Čakovcu, gdje sam uz osnovnu školu i gimnaziju završila i osnovnu glazbenu školu.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2011. godine. Tijekom studija bila sam članica Studentske sekcije za kirurgiju i Studentske pedijatrijske sekcije. Demonstratorica sam na Katedri za kirurgiju i na Katedri za internu medicinu.

Aktivna sam članica Studentske Ekipe Prve Pomoći (StEPP).

Koautorica sam triju objavljenih radova, od kojih su dva objavljena u časopisima indeksiranim u Current Contentsu.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom. U slobodno vrijeme rekreativno se bavim trčanjem.

-