

# Kongenitalna dijafragmalna hernija

---

**Matić, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*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:105:116393>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Matić**

# **Kongenitalna dijafragmalna hernija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje Klinike za pedijatriju KBC Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Ruže Grizelj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

## KRATICE

KDH – kongenitalna dijafragmalna hernija

CDHSG (Congenital diaphragmatic hernia study group) – studijska grupa za kongenitalnu dijafragmalnu herniju

ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) – izvantjelesna membranska oksigenacija

FiO<sub>2</sub> (fractional inspired oxygen) – postotak kisika u udahnujoj smjesi

iNO (inhaled nitric oxide) – inhalirani dušik (II) oksid

LHR (lung-to-head ratio) - omjer promjera pluća i glave

MR – magnetska rezonancija

SpO<sub>2</sub> - saturacija mjerena pulsni oskimetrom

PaCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi

PaO<sub>2</sub> - parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PEEP (positive end-expiratory pressure) - pozitivni tlak na kraju ekspirija

PGE<sub>1</sub> – prostaglandin E1

PIP (peek inspiratory pressure) - vršni inspiratorni tlak

PPHN - perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta

RTG- rentgen

SaO<sub>2</sub> – zasićenost arterijske krvi kisikom

WHSR – Wilford Hall/ Santa Rosa

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. SAŽETAK   |    |
| 2. SUMMARY   |    |
| 3. UVOD .....  | 1  |
| 3.1. Epidemiologija .....                                    | 1  |
| 3.2. Embriologija i patofiziologija .....                    | 2  |
| 3.3. Anatomija .....   | 4  |
| 4. DIJAGNOZA.....  | 5  |
| 4.1. Prenatalna dijagnoza .....                              | 5  |
| 4.2. Postnatalna dijagnoza .....                             | 6  |
| 5. KLINIČKA SLIKA .....                                      | 7  |
| 6. TERAPIJA .....  | 9  |
| 6.1. Porod i primarno zbrinjavanje novorođenčeta s KDH ..... | 9  |
| 6.2. Terapija u jedinici intenzivne njege .....              | 11 |
| 6.3. Terapija plućne hipertenzije .....                      | 12 |
| 6.4. Izvantjelesna membranska oksigenacija .....             | 13 |
| 6.5. Kirurško zbrinjavanje defekta .....                     | 13 |
| 6.6. Fetalna kirurgija .....                                 | 14 |
| 7. PROGNOZA .....  | 15 |
| 7.1. Prognostički čimbenici .....                            | 15 |
| 7.2. Dugoročni ishod .....                                   | 17 |
| 8. ZAKLJUČAK .....   | 20 |
| 9. ZAHVALE .....   | 22 |
| 10. LITERATURA .....   | 23 |
| 11. ŽIVOTOPIS .....  | 26 |

## 1. SAŽETAK

Marija Matić

### Kongenitalna dijafragmalna hernija

Kongenitalna dijafragmalna hernija (KDH) razvojni je poremećaj dijafragme u sklopu kojeg dolazi do prolapsa trbušnih organa u prsnu šupljinu. Defekt nastaje zbog poremećaja u razdvajanju prsne i trbušne šupljine tijekom 8. do 10. tjedna gestacije, u isto vrijeme kada se dešavaju ključna zbivanja u razvoju pluća i plućnih krvnih žila. Prolaps trbušnih organa sprječava normalan razvoj pluća i plućnih krvnih žila s posljedičnom parenhimnom i vaskularnom plućnom hipoplazijom. Klinička slika odraz je hipoplazije pluća, malpozicije srca, malrotacije crijeva i otvorenog duktusa Botalli. Defekt se češće nalazi na lijevoj strani i u većini je slučajeva ograničen na posterolateralni dio dijafragme. Incidencija iznosi oko 1 na 2500 živorođenih. Etiologija je nepoznata, ali novija istraživanja ukazuju na postojanje poremećaja retinoičkih signalnih puteva tijekom organogeneze. U 50-60% slučajeva KDH se javlja kao izolirana anomalija. Trećina bolesnika ima pridružene kardiovaskularne anomalije, a manji dio anomalije drugih organa i organskih sustava. KDH se može javiti u sklopu monogenskih bolesti ili kromosomskih aberacija kao što su Turnerov sindrom, trisomija 13, trisomija 18 i Fryns sindrom. Anomalija se u većini slučajeva dijagnosticira prenatalno. U slučajevima izražene plućne hipoplazije moguće je prenatalno liječenje reverzibilnom opstrukcijom fetalne traheje. Postnatalna terapija sastoji se od protektivne mehaničke ventilacije, agresivnog liječenja plućne hipertenzije te kirurškog zatvaranja dijafragmalnog defekta nakon kliničke stabilizacije bolesnika. Iako se preživljenje bolesnika kreće i do 80%, prema epidemiološkim studijama ono iznosi svega 30-40%.

**KLJUČNE RIJEČI:** Kongenitalna dijafragmalna hernija, Plućna hipertenzija, Hipoplazija pluća

## 2. SUMMARY

Marija Matić

### Congenital diaphragmatic hernia

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a developmental defect in the formation of the diaphragm, which allows abdominal organs to herniate into the chest cavity. The defect is caused by a disturbed separation of thoracic and abdominal compartments between weeks 8 and 10 of gestation, in the critical period of bronchial and pulmonary artery branching. Herniated abdominal organs cause impaired lung growth and development, resulting in pulmonary parenchymal and vascular hypoplasia. Most common pathological findings are pulmonary hypoplasia, displacement of the heart, intestinal malrotation and patent ductus arteriosus. A defect occurs more often on the left side and in most cases it is limited to the posterolateral area. CDH occurs with an incidence of ~ 1 case per 2500 live births. The etiology is unknown although new studies point to disturbance in the retinoid-signaling pathway during organogenesis. In 50-60% of cases, CDH occurs as an isolated finding. About one third of cases have cardiovascular malformations and lesser proportions have other defects. CDH may be associated with single gene disorders or chromosomal aberrations, as in Turner syndrome, trisomy 13, trisomy 18 and Fryns syndrome. Most cases are diagnosed antenatally. Reversible fetoscopic tracheal obstruction may be indicated in cases with severe lung hypoplasia and poor prognosis. The postnatal management consists of „gentle“ ventilation, aggressive treatment of pulmonary hypertension and surgical closure of the diaphragmatic defect when medical stability is achieved. The best hospital centres report 80% survival but it remains around 30-40% in population-based studies.

**KEY WORDS:** Congenital diaphragmatic hernia, Pulmonary hypertension, Lung hypoplasia

### 3. UVOD

#### 3.1. Epidemiologija

KDH rijetka je kongenitalna anomalija s incidencijom od oko 1 na 2 500 živorođenih. Češće se javlja u muške djece (1:0,69) i uglavnom postoji kao izolirana anomalija. Od pridruženih anomalija najčešće nalazimo srčane greške, nešto rjeđe anomalije mokraćnog sustava i udova, a vrlo rijetko anomalije središnjeg živčanog sustava. KDH se može javiti i u sklopu monogenskih bolesti ili kromosomskih aberacija kao što su Turnerov sindrom, trisomija 13, trisomija 18, trisomija 21 i Fryns sindrom (McGivern et al. 2015).

Nova saznanja o patofiziologiji bolesti doprinijela su razvoju naprednih terapijskih metoda čija je implementacija u svakodnevnoj praksi dovela do značajnog pada smrtnosti u liječenih bolesnika. U velikom broju medicinskih centara diljem svijeta preživljenje ovih bolesnika danas iznosi i više od 90%. Ipak, stvarni mortalitet zbog KDH je vrlo visok i nije se značajno mijenjao tijekom proteklih desetljeća. Porast preživljenja u bolničkim statistikama svakako je dijelom odraz povećanog preživljenja određene podskupine ovih bolesnika, ali je u značajnoj mjeri posljedica pristrane selekcije bolesnika. Naime, rezultati ovakvih istraživanja isključivo se odnose na ishode liječenih bolesnika tj. onih koji su preživjeli do dolaska u tercijarne pedijatrijsko-kirurške centre. Tzv. "skriveni mortalitet" koji čini značajan udio ukupnog mortaliteta zbog KDH, a u koji se ubrajaju smrtni ishodi koji su nastupili prije premještaja, bilo prenatalno kao posljedica elektivnih ili spontanijh prekida trudnoće ili perinatalno (mrtvorodenčad, smrtni ishod neposredno po porodu) u takvim istraživanjima nije registriran.



Prema populacijskim istraživanjima koja uz bolničke statistike ubrajaju i podatke “skrivenog mortaliteta” ukupna smrtnost zbog KDH iznosi oko 68% i uglavnom se nije mijenjala tijekom proteklih desetljeća. Tek se 61% bolesnika s KDH rađa živo. Prenatalno ih umire 39% (33% elektivni pobačaji, 3% spontani pobačaji, 3% mrtvorodenčad). Od ukupnog broja živorođene djece s KDH 36% umire prije transporta u tercijarni pedijatrijsko-kirurški centar. Dakle, populacija bolesnika u bolničkim statističkim podacima obuhvaća tek oko 40% ukupnog broja bolesnika s KDH tj. svega 64% živorođenih. “Skriveni mortalitet” najbolje odražava podatak da je 80%-tno preživljenje (dulje od godine dana života) bolesnika prema bolničkim statistikama u stvari 32%-tno preživljenje prema populacijskim istraživanjima (Colvin et al. 2005).

### ***3.2. Embriologija i patofiziologija***

Dijafragmalni defekt posljedica je razvojnog poremećaja u formiranju dijafragme između 8. i 10. tjedna gestacije (Benjamin et al. 2011). Tijekom kritičnog perioda embriogeneze, u vrijeme kada se dešava dihotomna podjela dišnih putova, kroz dijafragmalni defekt dolazi do hernijacije trbušnih organa u prsnu šupljinu. Abdominalni organi unutar prsne šupljine remete normalan rast i razvoj pluća dovodeći do plućne parenhimne i vaskularne hipoplazije. Iako je hipoplazija izraženija na strani hernijacije abdominalnih organa, ona može biti izražena i na kontralateralnoj strani.

U djece s KDH ukupan broj alveola deseterostruko je manji u odnosu na zdravu novorođenčad (6 000 000 vs. 50 000 000). Zbog alveolarne hipoplazije smanjena je plućna rastezljivost i površina pluća za izmjenu plinova. Uz alveolarnu hipoplaziju pridružen je i poremećaj razvoja plućne vaskulature; uz manju površinu plućnog vaskularnog bazena nalazi se i strukturni poremećaj plućnih arterija; plućne arterije imaju zadebljani mišićni sloj, a ekstenzija

muskularizacije proteže se do preacinarnih plućnih arteriola koje normalno ne sadrže mišićnog sloja.

Povećana plućna vaskularna rezistencija i smanjena površina za izmjenu plinova postnatalno se očituju kliničkom slikom perzistentne plućne hipertenzije novorođenčeta (PPHN). Plućna hipertenzija u bolesnika s CDH ima fiksnu (strukturnu) i reaktivnu (vazokonstriksijsku) komponentu zbog čega je izraženija no u bolesnika s drugim oblicima novorođenačkog respiratornog zatajenja kao npr. mekonijskom aspiracijom, sepsom i primarnom plućnom hipertenzijom. Fiksna komponenta plućne hipertenzije nastaje zbog proporcionalno smanjene vaskularne površine u hipoplastičnim plućima. Obzirom da minutni volumen srca ostaje nepromijenjen, volumen krvi koji prolazi kroz postojeće krvne žile pluća postaje relativno visok zbog čega raste plućni arterijski tlak i povećava se plućna vaskularna rezistencija. Stanje hiperdinamske cirkulacije u fetusa s plućnom hipoplazijom postupno dovodi do nastanka strukturnih promjena plućnih arterija u vidu hipertrofije i ekstenzije glatkog mišićja medije u normalno nemuskularne krvne žile pluća. Zbog strukturne remodelacije i suženja lumena plućnih arterija, plućni tlak postaje trajno povišen. Fiksna komponenta plućne hipertenzije nije ireverzibilno stanje. Ukoliko ne uslijedi barotrauma/volutrauma mehaničkog prodisavanja ona nestaje u većine bolesnika postupnom regresijom strukturnih promjena krvnih žila tijekom perioda postnatalnog rasta i razvoja hipoplastičnih pluća. Reaktivna komponenta plućne hipertenzije nastaje uslijed akutnih promjena otpora plućnih arteriola npr. hipoksemičke vazokonstrikcije zbog promjena plućne rastezljivosti (hiperinflacija, edem pluća) ili gubitka plućnog volumena (hipoinflacija, atelektaza, pneumotoraks), bakterijskih infekcija ili upalnih promjena uzrokovanih jatrogenim djelovanjem - barotraumom, volutraumom i biotraumom.

### **3.3. Anatomija**

Dijafragmalni defekt najčešće nastaje u posterolateralnom dijelu dijafragme (Bochdalekova regija, 70% slučajeva), rjeđe retrosternalno (Morgagnijeva regija, 25-30%) a vrlo rijetko zahvaća centralni dio dijafragme (2-5% slučajeva) (Kotecha et al. 2012). Ponekad se na mjestu dijafragmalnog defekta nalazi ovojnica koja ne sadrži mišićnog tkiva tzv. "hernijska vreća". KDH najčešće nastaje na lijevoj strani, a opisani su i iznimno rijetki slučajevi bilateralne KDH. Veličina dijafragmalnog defekta varira od sasvim malog do kompletne ageneze dijafragme.

Kroz lijevostrani defekt u torakalni prostor mogu prolabirati crijeva, slezena, želudac, lijevi režanj jetre i ponekad bubreg ili gušterača. Kroz desnostrani defekt uglavnom prolabira desni režanj jetre, a ponekad crijeva i/ili bubreg.

## 4. DIJAGNOZA

### 4.1. Prenatalna dijagnoza

Prenatalnim ultrazvučnim pregledom otkriva se više od 70% slučajeva KDH (Kotecha et al. 2012), najčešće u razdoblju od 16.-24. tjedna gestacije (Benjamin et al. 2011). Za razliku od lijevostrane, desnostranu KDH je teže prenatalno detektirati zbog slične ehogenosti pluća i jetre, glavnog organa koji prolabira u ovom tipu KDH. U slučaju dvojbe poželjno je učiniti dodatne dijagnostičke pretrage kao što je doppler umbilikalne vene i hepatalnih krvnih žila.

Magnetska rezonancija (MR), kao dodatna dijagnostička metoda, posjeduje znatno veću osjetljivost i specifičnost u postavljanju dijagnoze kao i u identifikaciji tipa i opsega prolabiranih organa.

Diferencijalno dijagnostički treba razmišljati i o kongenitalnoj cističnoj adenomatoidnoj malformaciji pluća, bronhopulmonarnoj sekvestraciji i dijafragmalnoj eventraciji.

Nakon što se dijagnoza postavi prenatalno, poželjno je učiniti detaljni ultrazvučni pregled u traganju za eventualno prisutnim pridruženim anomalijama i amniocentezu te prema nalazima razmotriti mogućnost elektivnog prekida trudnoće (Kotecha, i dr., 2012).

#### ***4.2. Postnatalna dijagnoza***

Dijagnoza se nakon poroda postavlja nativnom snimkom srca i pluća. U novorođenčadi s ljevostranom KDH na RTG-u toraksa vidjet će se zrakom ispunjena crijeva ili želudac i pomak medijastinuma i ezofagealnog dijela gastične sonde na suprotnu stranu.

Dijagnoza desnostrane KDH može biti otežana zbog mekotkivne sjene jetre što diferencijalno dijagnostički može uputiti na druge kongenitalne malformacije pluća. U takvim slučajevima indicirano je učiniti kompjuteriziranu tomografiju pluća ili MR.

## 5. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika ovisi o stupnju hipoplazije pluća.

U izraženim slučajevima novorođenče se rađa s respiratornom insuficijencijom koja zahtijeva neposrednu reanimaciju ili s manje izraženim simptomima respiratornog distresa koji progrediraju tijekom prvih sati života.

U fizikalnom nalazu dominira tahidispneja, cijanoza, uvučeni abdomen te hiperinflacija i smanjena dišna pokretljivost toraksa na zahvaćenoj strani. Auskultacijski se na strani KDH ne čuje disanje, a ponekad je moguće čuti zvuk crijevnog pretakanja. Srčana akcija se bolje čuje na kontralateralnoj strani.

Plućnu hipertenziju je ponekad moguće dijagnosticirati vrlo jednostavnom kliničkom metodom - mjerenjem saturacijskog gradijenta pulsним oksimetrom ( $SpO_2$ ), odnosno istovremenim mjerenjem razlike  $SpO_2$  na desnoj ruci (preduktalne saturacije) i nozi (postduktalne saturacije). Zbog skretanja krvi u desno-lijevom smjeru niz arterijski duktus, preduktalna je  $SpO_2$  uvijek viša od postduktalne. U situacijama kada je plućni arterijski tlak niži od sistemnog, ili se desno-lijevo skretanje krvi odvija na razini ovalnog otvora, plućna hipertenzija neće biti klinički manifestna u vidu saturacijskog gradijenta. Dijagnozu plućne hipertenzije treba potvrditi ehokardiografskim pregledom. Ehokardiografskim pregledom potrebno je isključiti postojanje prirođene srčane greške, definirati visinu tlaka u plućnoj arteriji mjerenjem brzine trikuspidalne regurgitacije ili brzine protoka krvi kroz arterijski duktus, definirati prisustvo, stupanj i smjer skretanja krvi kroz arterijski duktus i ovalni otvor, te odrediti ejeckijsku frakciju i srčanu kontraktilnost. Od iznimne je važnosti prikazati prohodnost arterijskog duktusa, jer ona sprječava zatajenje desnog srca u situacijama suprasistemne plućne hipertenzije. Nagla hipoksemija, u prethodno klinički stabilnog bolesnika, može biti ominožan

znak zatvaranja duktusa, i u tom je slučaju opravdan pokušaj otvaranja duktusa prostaglandinima ( $PGE_1$ ) kako bi se spriječila dekompenzacija desnog srca.

U slučajevima umjerene ili blage plućne hipoplazije respiratorna insuficijencija se može manifestirati blagim respiratornim ili gastrointestinalnim simptomima u kasnijem novorođenačkom ili dojenačkom periodu, a opisani su i bolesnici u kojih je KDH otkrivena tijekom dijagnostičkih pretraga indiciranih radi nekog drugog razloga (Tovar 2012).

## **6. TERAPIJA**

CDH EURO Consortium je 2010. godine donio smjernice za liječenje bolesnika s KDH (Reiss et al. 2010).

### ***6.1. Porod i primarno zbrinjavanje novorođenčeta s KDH***

Ukoliko se dijagnoza KDH postavi prenatalno, porođaj treba planirati u tercijarnom medicinskom centru koji posjeduje mogućnost adekvatnog i sveobuhvatnog zbrinjavanja novorođenčeta neposredno po porodu. Pokazalo se da je preživljenje bolesnika s KDH značajno veće ukoliko se porod obavi u centru koji zbrinjava više od 6 bolesnika godišnje (Grushka et al. 2009).

Točnih smjernica o načinu dovršenja trudnoće (spontani vaginalni porod, inducirani vaginalni porod, elektivni carski rez) i idealnom vremenu za porod nema. Studije na velikom broju bolesnika nisu pokazale razliku u preživljenju s obzirom na način dovršetka poroda (Frenckner et al. 2007; Stevens et al. 2009). Ipak, izgleda da je preživljenje bez potrebe za ECMO terapijom veće u onih koji su rođeni elektivnim carskim rezom (Frenckner et al 2007). Prenatalna primjena kortikosteroida u cilju indukcije maturacije fetalnih pluća primjenjuje se prema smjernicama za prijeteći prijevremeni porod. Prenatalna primjena kortikosteroida nakon navršenih 34 tjedna gestacije nije pokazala pozitivnog učinka na preživljenje i respiratorni ishod bolesnika (Lally et al. 2006).

Ključ uspjeha neposrednog zbrinjavanja respiratorno ugroženog novorođenčeta s KDH neposredno po porodu sastoji se od izbjegavanja oštećenja pluća koje može nastati zbog primjene visokih tlakova i/ili volumena prodisavanja te oksigenotraume zbog visokih koncentracija kisika. Zbog navedenog neposredno po porodu preduktalna SaO<sub>2</sub> tolerira se u rasponu od 80-95%.



Preporuča se endotrahealno intubirati svako novorođenče s prenatalnom dijagnozom KDH neposredno po rođenju. Iako za to ne postoji utemeljenih dokaza, odgađanje endotrahealne intubacije i mehaničke ventilacije povećava rizik nastanka i/ili progresije PPHN uslijed hipoksije i acidoze. Asistirano prodisavanje preko maske treba izbjegavati jer takav postupak dovodi do distenzije intratorakalno smještenog želuca i/ili crijeva te posljedično dodatno smanjuje plućnu ekspanziju i pogoršava respiratornu insuficijenciju. Ventilaciju je potrebno provoditi niskim vršnim inspiratornim tlakom ( $PIP < 25 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) kako bi se spriječilo oštećenje pluća mehaničkom ventilacijom. Postotak kisika u udahnujoj smjesi ( $FiO_2$ ) prilagođava se prema ciljanim vrijednostima preduktalne  $SaO_2$  koje je poželjno održavati u rasponu od 80 do 95%.

Plasiranje nazogastrične ili orogastrične sonde uz kontinuiranu ili intermitentnu sukciju sprječava distenziju gastrointestinalnog sustava zrakom i/ili crijevnim sadržajem te posljedičnu kompresiju plućnog parenhima.

Centralni ili periferni venski pristup neophodan je za primjenu tekućine, kardiocirkulacijskih lijekova, analgetika i sedativa. Ukoliko je moguće, poželjno je postaviti i arterijski kateter u desnu radijalnu arteriju kako bi se monitorirala preduktalna  $SaO_2$  koja, za razliku od postduktalne  $SaO_2$  mjerene u umbilikalnoj arteriji odražava cerebralnu oksigenaciju. Arterijski tlak potrebno je održavati na razini odgovarajućoj za gestacijsku dob ukoliko su preduktalne  $SaO_2$  u granicama preporučenih vrijednosti. Ukoliko je preduktalna  $SaO_2 < 80\%$ , u slučajevima hipotenzije i/ili znakova slabe periferne perfuzije arterijski tlak je potrebno povisiti primjenom bolusa fiziološke otopine ili inotropnih i kardiocirkulacijskih lijekova.

Neovisno o gestacijskoj dobi bolesnika, rutinska primjena surfaktanta nije indicirana.

## 6.2. Terapija u jedinici intenzivne njege

Najveći utjecaj na preživljenje bolesnika s KDH u posljednjih 20 godina imala je implementacija nove ventilacijske strategije tzv. poštedne ili minimalno invazivne ventilacije (engl. gentle ventilation). Ventilacijsku strategiju karakterizira limitiranje PIP-a, toleriranje hiperkapnije i relativne postduktalne hipoksemije što sveukupno sprječava nastanak mehaničkom ventilacijom induciranog oštećenja pluća.

*Ciljevi mehaničke ventilacije:*

- u prva dva sata života održavati preduktalnu  $\text{SaO}_2 > 70\%$  uz uvjet primjerene periferne perfuzije ( $\text{pH} > 7.2$ ,  $\text{PaCO}_2 < 8,7$  kPa, laktat  $< 5$  mmol/l, diureza  $> 1$  ml/kg/h)
- nakon 2. sata života održavati preduktalnu  $\text{SaO}_2$  80-85-95% i postduktalnu  $\text{SaO}_2 > 70\%$
- permisivna hiperkapnija:  $\text{PaCO}_2$  6-8 kPa
- $\text{FiO}_2$  titrirati prema željenim prekutalnim  $\text{SaO}_2$
- PIP  $< 25$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ , PEEP  $< 5$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ , frekvencija ventilacije 40-60 u minuti

Ukoliko konvencionalnom ventilacijom nije moguće održavati preduktalnu  $\text{SaO}_2 > 80\%$  i  $\text{PaCO}_2 < 8$  kPa uz PIP  $\leq 25$ , preporuča se primjena alternativnih metoda ventilacije npr. visokofrekventne oscilatorne ventilacije (HFOV). Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO) koristi se kao krajnja mogućnost.

### *Kardiocirkulacijska terapija*

Ako postoje simptomi loše periferne perfuzije (vrijeme kapilarne reperfuzije  $>3$  s, diureza  $<1$  ml/kg/h, laktat  $>3$  mmol/l) i/ili hipotenzija uz preduktalnu  $SaO_2 <80\%$ , potrebno je ehokardiografski razlučiti hipovolemijski od kardiogenog šoka. U slučaju hipovolemije potrebno je primijeniti fiziološku otopinu 10-20 ml/kg do 3 puta tijekom prvih 2 sata. Po potrebi mogu se primijeniti i inotropni ili vazoaktivni lijekovi. U slučaju kardiogenog šoka, zbog najčešće lijeve i/ili desne ventrikularne disfunkcije, potrebno je primijeniti inotropne lijekove.

### **6.3. Terapija plućne hipertenzije**

U situacijama preduktalne  $SaO_2 <85\%$  te znakova slabe perfuzije organa, potrebno je regulirati krvni tlak bilo nadoknadom intravaskularnog volumena parenteralnom primjenom tekućine ili primjenom vazoaktivnih lijekova i inotropa.

U slučajevima ekstrapulmonalnog desno-lijevog skretanja krvi i visokog oksigenacijskog indexa ( $OI >20$ ) i/ili saturacijske razlike  $>10\%$  potrebno je primijeniti plućne vazodilatatore. Kao lijek izbora preporuča se inhalacijska primjena dušik (II) oksida (iNO), iako istraživanja nisu dokazala njegovu dugoročnu korist. U slučaju slabog odgovora na iNO može se pokušati intravenskom primjenom prostaciklina ili  $PGE_1$ . Osim potentnog vazodilatacijskog djelovanja, primjena  $PGE_1$  otvara i širi arterijski duktus što u slučajevima velikog opterećenja desnog ventrikula zbog suprasistemnog tlaka u plućnom vaskularnom bazenu sprječava desnostranu srčanu dekompenzaciju, nedovoljno punjenje lijevog ventrikula i slabu sistemnu perfuziju. U liječenju PPHN mogu se koristiti inhibitori fosfodiesteraze kao što je sildenafil, a pogotovo inhibitor fosfodiesteraze 3 milrinon (Patel 2012).

#### **6.4. Izvantjelesna membranska oksigenacija**

Uporaba ECMO-a poboljšala je kratkoročno preživljenje novorođenčadi s KDH, no dugoročna korist nije zabilježena.

Indikacije za korištenje ECMO-a su nemogućnost održavanja preduktalne  $\text{SaO}_2 >85\%$  ili postduktalne  $\text{SaO}_2 >70\%$  uz PIP  $<28 \text{ cm H}_2\text{O}$  tj. MAP  $>17 \text{ cmH}_2\text{O}$ ; hiperkapnija i acidoza pH  $<7,15$  usprkos prilagođenoj ventilaciji; metabolička acidoza s laktatima  $\geq 5 \text{ mmol/l}$  i pH  $<7,15$ ; hipotenzija i oligurija ( $<0,5 \text{ ml/kg/h}$ ) koja ne odgovara na primjenu volumena i inotropa u trajanju od 12-24 sata; i indeks oksigenacije  $\geq 40$ .

#### **6.5. Kirurško zbrinjavanje defekta**

Kirurško zatvaranje defekta i repozicija intratorakalno pozicioniranih abdominalnih organa ne dovodi do poboljšanja izmjene plinova u plućima. Štoviše, tijekom i nakon operacije, rastezljivost pluća se umanjuje a  $\text{PaCO}_2$  raste. Dodatno smanjenje plućne rastezljivosti na terenu plućne hipoplazije i plućne hipertenzije može biti fatalno. Nadalje, u bolesnika s KDH postnatalna kardiocirkulacijska prilagodba (pad plućnog arterijskog tlaka) je produljena u odnosu na zdravu novorođenčad. Zbog toga se danas operativni zahvat odgađa do stabilizacije bolesnika tj. do redukcije plućne vaskularne rezistencije i prihvatljive ventilacije niskim PIP-om i  $\text{FiO}_2$ , pa čak i pod cijenu prolongiranog perioda preoperacijske ventilacije.

Fiziološka stabilizacija definira se kao srednji arterijski tlak normalan za gestacijsku dob, preduktalna  $\text{SaO}_2 85-95 \%$  uz  $\text{FiO}_2 <50\%$ , laktati  $<3 \text{ mmol/l}$  i diureza  $>2 \text{ ml/kg/h}$ .

Standardni kirurški postupak sastoji se od subkostalne incizije, repozicije prolabiranih organa iz prsnog koša nazad u trbušnu šupljinu i potpunog prikaza defekta. Defekt se može zatvoriti direktno neresorptivnim šavovima ili sintetičkom zakrpom. Sintetička zakrpa nema mogućnost rasta s rastom djeteta zbog čega su ti bolesnici u opasnosti od nastanka rehernijacije koje se javljaju u oko 50% slučajeva (Kotecha et al. 2012). Za zatvaranje velikih defekata, osim sintetičkih, koriste se mišićni režnjevi, najčešće latissimus dorsi ili unutarnji kosi i poprečni trbušni mišići (Benjamin et al.2011).

Korist minimalno invazivne kirurgije se još istražuje. Rutinsko postavljanje torakalne drenaže nakon operacije se ne preporučuje.

## **6.6. Fetalna kirurgija**

Na temelju opservacije da u novorođenčadi i eksperimentalnih životinja s prirođenom atrezijom larinksa opstrukcija normalnog izlaza plućne tekućine iz traheje u amnijsku tekućinu značajno potiče alveolarni razvoj, uslijedili su pokušaji stimuliranja rasta i razvoja hipoplastičnih pluća okludiranjem fetalne traheje (PLUG procedura - “*plug the lung until it grows*”). Privremena trahealna okluzija indicirana je kod postojanja prenatalnih pokazatelja teške hipoplazije pluća (odnos plućne površine/opsega glave - LHR) i loše prognoze. Prenatalnom terapijom ostvareno je preživljenje u više od 50% visokorizičnih bolesnika s KDH u kojih je na temelju prenatalnih prediktora očekivano preživljenje iznosilo <20% (Deprest et al. 2009). Nažalost, u oko četvrtine bolesnika zahvat izaziva prijevremeni porod, koji je sam za sebe neovisni prediktor nastanka bronhopulmonalne displazije i/ili mortaliteta u bolesnika s KDH. Korist ovog zahvata još nije dokazana (Kays 2006).

## 7. PROGNOZA

### 7.1. Prognostički čimbenici

Prognostički čimbenici ishoda prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Prenatalni i postnatalni prognostički čimbenici KDH

| Prenatalni čimbenici                      | Postnatalni čimbenici  |
|---|--|
| Pozicija jetre                            | Rodna masa   |
| Omjer površine pluća i opsega glave (LHR) | Apgar zbroj u 5. minuti  |
| Volumen pluća                             | Srčane anomalije   |
|   | Kromosomske anomalije  |
|   | Plućna hipertenzija  |
|   | PaCO <sub>2</sub> i preduktalna SaO <sub>2</sub> unutar prvog sata |
|   | Prisutnost "hernijske vreće"                                       |
|   | Gestacijska dob  |
|   | Veličina defekta   |
|   | Obostrana KDH  |
|   | Prenatalna dijagnoza   |
|   | Porod izvan tercijarnog centra                                     |

Prenatalni prediktori ishoda koriste se za procjenu vjerojatnosti postnatalnog preživljenja bolesnika s KDH te se prema njima postavlja i indikacija za prenatalni kirurški zahvat. Najčešće upotrebljavan prenatalni prediktor ishoda je omjer pluća i glave (lung-to-head ratio, LHR). Izračunava se dijeljenjem kontralateralne plućne površine s opsegom glave fetusa i posjeduje dobru prediktivnu vrijednost u izoliranim slučajevima ljevostrane dijafragmalne hernije. Što je LHR veći, veća je vjerojatnost za preživljavanje. LHR se najčešće koristi u kombinaciji s pozicijom jetre. U izoliranim KDH, LHR <1 u kombinaciji s intratorakalnom pozicijom jetre smatra se vrlo lošim prognostičkim znakom i indikacijom za fetalnu kiruršku intervenciju. Intratorakalna hernijacija jetre povezana je s većim stupnjem plućne hipoplazije i loš je prognostički znak (Brindle et al. 2014). Mjerenje volumena fetalnih pluća MR-om također se pokazalo kao dobar prognostički čimbenik ishoda kao i potrebe za provođenjem ECMO terapije. Veći volumen pluća povezan je s boljom prognozom.

Među postnatalnim prediktorima ishoda najčešće se koristi rodna masa bolesnika te Apgar zbroj u 5. minuti života na temelju kojih se prema formuli izračunava vjerojatnost preživljenja (Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group 2001).

Postoji i prediktivni model koji na temelju jednostavnog bodovanja šest postnatalnih varijabli (niska rodna masa, nizak Apgar zbroj u 5. minuti, nedostatak Apgar zbroja u 5. minuti, prisustvo teškog stupnja plućne hipertenzije, složene srčane greške i kromosomske anomalije) bolesnike grupira u skupine niskog (<10%), srednjeg (~ 25%) i visokog (~50%) rizika (Brindle et al. 2014).

PaCO<sub>2</sub> i preduktalna SpO<sub>2</sub> izmjereni u neposrednom postnatalnom periodu (primitak na liječenje) indikatori su stupnja plućne hipoplazije i dobri su prediktori ishoda. Hiperkapnija je povezana s dužim vremenom potrebnim za stabilizaciju pacijenta, dužim vremenom hospitalizacije te češćim komplikacijama bolesti. Nakon što se započne terapija respiratorne insuficijencije ovi indikatori gube prognostički značaj (Khmour et al. 2014).

WHSR formula u predviđanju ishoda koristi razliku između najviše izmjerene vrijednosti PaO<sub>2</sub> i najviše izmjerene vrijednosti PaCO<sub>2</sub> unutar prvih 24 sata od rođenja (Schultz et al. 2007).

Prisutnost „hernijske vreće“ povezana je s većim plućnim volumenom i sveukupno boljom prognozom. Postojanje „hernijske vreće“ mogao bi biti znak kasne hernijacije tijekom embrionalnog razvoja (Spaggiari et al. 2013).

Među ostale postnatalne prognostičke čimbenike ubrajaju se gestacijska dob, tip i veličina defekta, prenatalna dijagnoza KDH te porod izvan tercijarnog centra (Harting & Lally 2014; Colvin et al. 2005; Ahmed & Langer 2011).

## ***7.2. Dugoročni ishod***

Implementacija novih metoda i strategija liječenja značajno je smanjila smrtnost, ali i doprinijela većem pobolijevanju zbog preživljenja sve većeg broja bolesnika s težim stupnjem plućne hipoplazije. Dugoročni morbiditet povezan je sa stupnjem plućne hipoplazije i učestaliji je u bolesnika koji su liječeni ECMO terapijom kao i u onih kojima je defekt zatvaran sintetičkom zakrpom.

Oko 50% preživjelih ima dugotrajne respiratorne tegobe poput bronhopulmonalne displazije, astme i rekurentnih respiratornih infekcija zbog čega većina bolesnika zahtijeva bronhodilatacijsku, antiinflamatornu i antibiotsku terapiju tijekom prvih godina života. Respiratorna funkcija se s vremenom poboljšava zbog kompenzatornog rasta pluća. PPHN može perzistirati dugo vremena nakon otpusta iz bolnice.

U bolesnika često nalazimo simptome gastroezofagealnog refluksa i gastroezofagealnu refluksnu bolest (45-90%) koji nerijetko mogu biti uzrokom respiratornih tegoba ili pogoršanja



već postojećih. Čimbenici koji pridonose nastanku refluksa su dismotilitet i smanjena dužina jednjaka, dilatacija tj. ektazija jednjaka, poremećaj anatomske odnose između jednjaka i želuca (Hisov kut) i potpuni ili djelomični nedostatak parahijatalnog dijela dijafragme. Refluks se u većini slučajeva uspješno liječi konzervativnim metodama, no u slučaju rezistencije na liječenje i značajnih kliničkih tegoba potrebna je antirefluksna kirurška terapija. Operacijsko liječenje češće zahtijevaju bolesnici kojima je dijafragmalni defekt zatvoren zakrpom, koji su imali intratorakalnu hernijaciju jetre te oni koji su liječeni ECMO-om.

Većina bolesnika pokazuje značajan zastoj rasta tijekom dojenačke i rane dječje dobi. S navršenom prvom godinom života tjelesna masa je ispod 25. centile u više od polovice bolesnika. Nedostatan peroralni kalorijski unos posljedica je oralne averzije te je u velikom broju bolesnika potrebno provoditi nadohranu orogastričnom sondom.

Neurorazvojni ishod odstupa od normalnog u 30 do 80% preživjelih. Osim motornog, često su prisutni i poremećaji kognitivnih, viših moždanih funkcija te ponašanja.

Bolesnici liječeni zbog KDH su u visokom riziku za razvoj senzorno-neuralne gluhoće. Ovaj tip gluhoće je sporo progresivan i u oko polovice bolesnika gluhoća nastaje nakon inicijalno normalnih rezultata slušnog testiranja. Zbog toga je nužno provoditi redovita ispitivanja sluha kroz dojenačku dob i rano djetinjstvo sve do polaska u školu kako bi se pravodobno prepoznalo oštećenje sluha te poduzele potrebne mjere.

Deformacije kralježnice, prsnog koša i skolioza nalaze se u 21-48% bolesnika, osobito u onih koji su rođeni s većim dijafragmalnim defektima koji su zatvoreni zakrpom. Većina ortopedskih deformacija je blaga i ne zahtjeva operaciju. U vrijeme intenzivnog rasta i razvoja bolesnika nerijetko može nastupiti progresija nalaza s nastankom funkcionalnih smetnji. Zbog toga je potrebno provoditi redovite sistematske preglede bolesnika kako bi ih se na vrijeme detektiralo i započelo konzervativno liječenje.

Prema podacima iz literature incidencija rehernijacije se kreće u rasponu od 8 do 50% i češća je u bolesnika u kojih je defekt zatvoren sintetičkom zakrpom. Rehernijacija može nastupiti u različito dugom periodu nakon operacije i ne zna se kada opasnost od nastanka ove komplikacije prestaje. Klinička slika zbog rehernijacije može biti obilježena iznenadnim nastankom ili progresijom gastrointestinalnih (otežano hranjenje, povraćanje), respiratornih simptoma (kašljanje, dispneja, sipnja) ili se dešava potpuno inaparentno. Iz tih je razloga u svih bolesnika u kojih je dijafragmalni defekt zatvoren zakrpom potrebno jedanput godišnje obavljati preventivne radiološke snimke prsnog koša do 16. godine života.

Zbog malrotacije crijeva i intraabdominalnih priraslica svi su bolesnici u riziku od nastanka volvulusa. Na tu je komplikaciju potrebno misliti u svih bolesnika sa simptomima intestinalne opstrukcije ili iznenadnih i jakih bolova u trbuhu.

Tablica 2. Preporučeni raspored praćenja djece s KDH ( American Academy od Pediatrics, 2008.)

| Prije otpusta  | 1 do 3 mjeseca nakon rođenja   | 4 do 6 mjeseci nakon rođenja                                | 9 do 12 mjeseci nakon rođenja                               | 15 do 18 mjeseci nakon rođenja                              | Godišnje tijekom 16 godina  |
|--|--|---|---|---|---|
| Tjelesna masa i duljina, opseg glave   | x  | x   | x   | x   | x   |
| RTG prsnog koša  | Ako je defekt zatvoren zakrpom   | Ako je defekt zatvoren zakrpom                              | Ako je defekt zatvoren zakrpom                              | Ako je defekt zatvoren zakrpom                              | Ako je defekt zatvoren zakrpom                                    |
| Testovi plućne funkcije  | Prema indikaciji   | Prema indikaciji  | Prema indikaciji  | Prema indikaciji  | Prema indikaciji  |
| Cijepljenje  | x  | x   | x   | x   | x   |
| RSV profilaksa   | Prve dvije godine tijekom RSV sezone (u slučaju kronične bolesti pluća)  | x   | x   | x   | x   |
| Ehokardiografija i kardiološka obrada  | U slučaju prethodno abnormalnog nalaza ili terapije kisikom  | U slučaju prethodno abnormalnog nalaza ili terapije kisikom | U slučaju prethodno abnormalnog nalaza ili terapije kisikom | U slučaju prethodno abnormalnog nalaza ili terapije kisikom | U slučaju prethodno abnormalnog nalaza ili terapije kisikom       |
| CT ili MR glave  | U slučaju 1) abnormalnog nalaza ultrazvuka glave 2) konvulzija/abnormalnog neurološkog nalaza* 3) korištenja ECMO ili zakrpe | Kao što je naznačeno  | Kao što je naznačeno  | Kao što je naznačeno  | Kao što je naznačeno  |
| Ispitivanje sluha  | Evocirani slušni potencijali ili otoakustična emisija  | x   | x   | x   | Svakih 6 mjeseci do 3. godine, zatim jednom godišnje do 5. godine |
| Procjena rasta i razvoja   | x  | x   | x   | x   | Jednom godišnje do 5. godine                                      |
| Procjena neurološkog razvoja   | x  | x   | x   | x   | Jednom godišnje do 5. godine                                      |
| Obrada otežanog hranjenja  | x  | Ako postoji otežano hranjenje                               | Ako postoji otežano hranjenje                               | Ako postoji otežano hranjenje                               | Ako postoji otežano hranjenje                                     |
| Slikovni prikaz gornjeg dijela probavnog sustava, pH-metrija, ili scintigrafija jednjaka | Razmotriti za sve pacijente  | Ako postoje simptomi  | Razmotriti za sve pacijente                                 | Ako postoje simptomi  | Ako postoje simptomi  |
| Ezožagoskopija   | Ako postoje simptomi   | Ako postoje simptomi  | Ako postoje simptomi ili abnormalan nalaz                   | Ako postoje simptomi  | Ako postoje simptomi  |
| Skrining na skoliozu i deformitete prsnog koša (fizikalni pregled, RTG ili CT toraksa)   |  |   | x   |   | x   |

RSV=respiratorni sincicijski virus, CT=komputerizirana tomografija, MR=magnetska rezonanca, ECMO=izvantjeles na membranska oksigenacija

Način i učestalost izvođenja neuroloških ispitivanja mogu se razlikovati zbog različitosti u neurološkim, razvojnim i psihološkim poteškoćama. Potrebno je raspored praćenja prilagoditi svakom djetetu.

\*Mišićna slabost, hipertonija, hipertonija ili drugi abnormalni neurološki znak ili simptom

## 8. ZAKLJUČAK

Novorođenče s kongenitalnom dijafragmalnom hernijom predstavlja jedan od najvećih terapijskih izazova za porodničare, neonatologe i pedijatrijske kirurge. Anomalija je povezana sa zastojem i poremećajem razvoja pluća zbog čega su stupanj hipoplazije pluća i težina promjena na plućnoj vaskulaturi glavni prognostički faktori ishoda. Razumijevanje složenih patofizioloških zbivanja omogućilo je implementaciju novih strategija i metoda liječenja što je, prema dosadašnjim iskustvima, dovelo do značajnog smanjenja smrtnosti ovih bolesnika. Ipak, KDH je i dalje anomalija s visokim mortalitetom i dugoročnim utjecajem na zdravlje i kvalitetu života u preživjelih bolesnika. Primjena standardiziranih protokola liječenja i multidisciplinarno praćenje bolesnika predstavljaju važne aspekte za poboljšanje ishoda bolesnika s KDH. Za očekivati je da će nova saznanja temeljena na bazičkim i kliničkim istraživanjima omogućiti daljnji napredak u liječenju, smanjenju mortaliteta i dugoročnih zdravstvenih tegoba u liječenih bolesnika.

## **9. ZAHVALE**

Iskreno zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Ruži Grizelj na stručnom vodstvu, ukazanom povjerenju i posvećenom vremenu.

Zahvaljujem svim dragim osobama koje su bile uz mene tijekom svih godina studija i koje su mi svojom ljubavlju i prijateljstvom pružale neizmjernu podršku i time zauzele posebno mjesto u mojem životu.

Najveću zahvalnost dugujem svojim roditeljima koji su mi omogućili sve što je bilo potrebno tijekom cjelokupnog školovanja te koji su mi svojom podrškom, strpljenjem i razumijevanjem pomogli u ostvarenju cilja.

## 10. LITERATURA

1. Ahmed N, Langer JC (2011) Influence of location of delivery on outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 46:814-816.
2. American Academy of Pediatrics, Section on Surgery and the Committee on Fetus and Newborn (2008) Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 121:e627-632.
3. Benjamin JR, Bizzarro MJ, Cotten MC (2011) Congenital diaphragmatic hernia: Updates and Outcomes. *Neoreviews* 12:e439-452 doi:10.1542/neo.12-8-e439.
4. Brindle ME, Cook EF, Tibboel D, Lally P.A, Lally KP (2014) A clinical prediction rule for the severity of the congenital diaphragmatic hernias in newborns. *Pediatrics* 134:e413-419.
5. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group (2001) Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. *J Pediatr Surg* 36:141-145.
6. Colvin J, Bower C, Dickinson J, Sokol J (2005) Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: A population-based study in Western Australia. *Pediatrics* 116:e356-363.
7. Deprest JA, Flemmer AW, Gratacos E, Nicolaides K (2009) Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 14:8-13.
8. Frenckner BP, Lally PA, Hintz SR, Lally KP (2007) Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: how should the babies be delivered? *J Pediatr Surg* 42:1533.
9. Grushka JR, Laberge JM, Puligandla P, Skarsgard ED (2009) Effect of hospital case volume on outcome in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Pediatric Surgery Network. *J Pediatr Surg* 44:873-876.

10. Harting, MT, Lally KP (2014) The congenital diaphragmatic hernia study group registry update. *Semin Fetal Neonatal Med* 19:370-375.
11. Kays DW (2006) Congenital Diaphragmatic Hernia: Real Improvements in Survival. *NeoReviews* 7:e428-e438.
12. Khmour AY, Konduri GG, Sato TT, Uhing MR, Basir MA (2014) Role of admission gas exchange measurement in predicting congenital diaphragmatic hernia survival in the era of gentle ventilation. *J Pediatr Surg* 49:1197-1201.
13. Kotecha S, Barbato A, Bush A, Claus F, Davenport M, Delacourt C, Deprest J, Eber E, Frenckner B, Greenough A, Nicholson AG, Antón-Pacheco JL, Midulla F (2012) Congenital diaphragmatic hernia. *Eur Respir J* 39:820-829.
14. Lally KP, Bagolan P, Hosie S, Lally PA, Stewart M, Cotten CM, Van Meurs KP, Alexander G; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group (2006) Corticosteroids for fetuses with congenital diaphragmatic hernia: can we show benefit? *J Pediatr Surg* 41:668-674.
15. McGivern MR, Best KE, Rankin J, Wellesley D, Greenlees R, Addor MC, Arriola L, de Walle H, Barisic I, Beres J, Bianchi F, Calzolari E, Doray B, Draper ES, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Latos-Bielenska A, O'Mahony M, Braz P, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, Queisser-Luft A, Randrianaivo H, Rissmann A, Rounding C, Sipek A, Thompson R, Tucker D, Wertelecki W, Martos C (2015) Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 100:F137-144. doi:10.1136/archdischild-2014-306174
16. Patel N (2012) Use of Milrinone to treat cardiac dysfunction in infants with pulmonary hypertension secondary to congenital diaphragmatic hernia: a review of six patients. *Neonatology* 102:130-136.

17. Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, Goretta Silva M, Greenough A, Tibboel D; CDH EURO Consortium (2010) Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus. *Neonatology* 98:354-364.
18. Schultz CM, DiGeronimo RJ, Yoder BA (2007) Congenital diaphragmatic hernia: a simplified postnatal predictor of outcome. *Journal of Pediatric Surgery* 42:510-516.
19. Spaggiari E, Stirnemann J, Bernard JP, de Saint Blanquat L, Beaudoins S, Ville Y (2013) Prognostic value of a hernia sac in congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41:286-290.
20. Stevens TP, van Wijngaarden E, Ackerman KG, Lally PA, Lally KP; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group (2009) Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 123:494-502.
21. Tovar JA (2012) Congenital Diaphragmatic Hernia. *Orphanet J Rare Dis* 7:1  
doi:10.1186/1750-11772-7-1.



## **11. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 11. listopada 1990. godine u Zagrebu, Republika Hrvatska. Nakon završene osnovne škole i V. gimnazije u Zagrebu upisala sam Medicinski fakultet. Trenutno sam studentica 6. godine Medicinskog fakulteta, Sveučilište u Zagrebu. Demonstrator sam na Katedri za pedijatriju. Završila sam osnovnu glazbenu školu za klavir na glazbenom učilištu Elly Bašić. Aktivno govorim engleski i njemački jezik.