

Kongenitalna dijafragmalna hernija: klinički i kirurški aspekti

Tomašić, Lara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:690055>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Lara Tomašić

**KONGENITALNA DIJAFRAGMALNA HERNIJA: KLINIČKI I KIRURŠKI
ASPEKTI**

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Lara Tomašić

**KONGENITALNA DIJAFRAGMALNA HERNIJA: KLINIČKI I KIRURŠKI
ASPEKTI**

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Ana Bosak Veršić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Nado Bukvić, dr. med.
2. Nasl. doc. dr. sc. Suzana Sršen Medančić, dr. med
3. Izv. prof. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr. med.

Rad sadrži 29 stranica, 0 slika, 1 tablicu, 41 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Ani Bosak Veršić, na svom uloženom trudu, pomoći, podršci te savjetima i usmjeravanju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala svim prijateljima koji su me bodrili i podržavali tijekom ovog, dugog, putovanja kroz moje obrazovanje. Vaša podrška mi je puno značila.

Hvala i svim kolegama, koji su postali prijatelji, jer uz vas je vrijeme teklo brže, a najteži ispiti su protekli lakše.

Veliko hvala i mom dečku, Toniju, koji je svih 6 godina bio uz mene i na svako moje "ja to ne mogu" tjerao me da idem dalje i ni u jednom trenu mi nije dao da odustanem.

Hvala cijeloj obitelji na razumijevanju i podršci.

Najveća zahvala ide mojim roditeljima, koji su me odmalena podržavali i stajali iza mene u svakoj mojoj odluci te pružali podršku u teškim i izazovnim trenucima. Hvala Vam što ste se svakom mom uspjehu radovali, a u svakom padu pružali bezuvjetnu podršku. Hvala na vjerovanju u mene, financijskoj potpori i stalnom bodrenju. Bez vas ovo ne bi bilo moguće.

SADRŽAJ RADA

1.	UVOD	1
2.	SVRHA RADA.....	2
3.	KONGENITALNA DIJAFRAGMALNA HERNIJA	3
3.1.	Embriologija i anatomija dijafragme	3
3.2.	Etiologija CHD	4
3.3.	Patofiziologija CDH.....	6
3.3.1.	Hipoplazija pluća	7
3.3.2.	Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta.....	7
3.3.3.	Disfunkcija ventrikula.....	8
3.4.	Klasifikacija CDH.....	8
4.	DIJAGNOSTIKA CDH	9
4.1.	Prenatalna dijagnostika CDH.....	10
4.2.	Postnatalna dijagnostika CDH	11
5.	KLINIČKA SLIKA CDH	11
5.1.	Poremećaji disanja	11
5.2.	Plućna hipertenzija.....	12
5.3.	Gastrointestinalni simptomi	12
5.4.	Neurološki i razvojni poremećaji.....	13
5.5.	Mišićno-koštani poremećaji.....	13
5.6.	Gubitak sluha	13
6.	LIJEČENJE.....	14
6.1.	Fetalne intervencije.....	14
6.2.	Porod i primarno zbrinjavanje	14
6.2.1.	Respiracija.....	15
6.2.2.	Terapija plućne hipertenzije.....	15
6.2.3.	Hemodinamika.....	16
6.2.4.	ECMO	17
6.3.	Kirurško liječenje.....	17
7.	PROGNOZA.....	19
7.1.	Novorođenačko doba	19
7.2.	Dječja dob	19
8.	ZAKLJUČAK	21
9.	SAŽETAK	22
10.	SUMMARY	23
11.	LITERATURA.....	24
12.	ŽIVOTOPIS	29

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

CDH – (engl. *Congenital diaphragmatic hernia*) kongenitalna dijafragmalna hernija

Engl. – engleski

n. - (lat.*nervus*) živac

lat. – latinski

PPHN – (engl. *Persistent pulmonary hypertension of the newborn*) perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta

PVR – (engl. *Pulmonary vascular resistance*) plućni vaskularni otpor

SVR – (engl. *Systemic vascular resistance*) sistemski vaskularni otpor

PDA – (engl. *Patent ductus arteriosus*) perzistentni arterijski duktus

PFO – (engl. *Patent foramen ovale*) otvoreni foramen ovale

UV – udarni volumen

UZV – ultrazvuk

MRI – (engl. *Magnetic resonance imaging*) magnetska rezonanca

ECMO – (engl. *Extracorporeal membrane oxygenation*) ekstrakorporalna membranska oksigenacija

FETO – (engl. *Fetal endoscopic tracheal occlusion*) fetalna endoskopska trahealna okluzija

mmHg – milimetar živina stupca

iNO – inhalacijski dušikov oksid

kg – kilogram

mL – mililitar

h – sat

1. UVOD

Kongenitalna dijafragmalna hernija (engl. *Congenital diaphragmatic hernia*, CDH) je rijetki urođeni defekt dijafragme koji nastaje pri samom razvoju fetusa, a karakteriziran je protruzijom sadržaja abdominalne šupljine u prsište što dovodi do razvoja brojnih komplikacija (1).

Prevalencija CDH se kreće između 1 do 4 slučajeva na 10 000 poroda, sa nešto češćim javljanjem kod muške novorođenčadi u odnosu na žensku (1:0,69) (2,3). Sama epidemiologija CDH je komplicirana zbog nedostatka jedinstvenih metoda prikupljanja podataka te smanjenih podataka kod prekida trudnoće (namjernog ili spontanog abortusa), mrtvorodenih sa CDH te kod slučajeva neonatalne smrti a prije transporta u centar za tercijarnu skrb (1).

CHD se najčešće otkriva na redovnom prenatalnom ultrazvučnom pregledu kada liječnik primjećuje nalaz sadržaja abdominalne šupljine, odnosno želudac, crijeva ili jetru koja se nalaze u prsnoj šupljini na mjestu gdje se normalno nalaze pluća. Često je i srce potisnuto na jednu stranu protrudiranim abdominalnim organima.

Unatoč napretku medicine te brojnim novim i poboljšanim terapijskim metodama, smrtnost kod CDH je velika, pogotovo kod prenatalno dijagnosticiranih, a kod preživjelih je čest dugotrajni morbiditet (1).

2. SVRHA RADA

Svrha rada je povećanje svijesti te razumijevanja o kongenitalnoj dijafragmalnoj herniji. Iako ima incidenciju sličnu onoj cističnoj fibrozi, koja je opće poznata bolest, CDH je malo poznata van krugova neonatologije i dječje kirurgije. Bitno je rano prepoznavanje te čim hitniji pristup liječenju kako bi se prevenirale ili ublažile pridružene komplikacije, pa je bitno da su liječnici, ali i drugo zdravstveno osoblje upoznati sa ovim medicinskim stanjem u svrhu rane intervencije. Cilj rada je pregled literature kako bi se na jednom mjestu našli etiologija, patofiziologija, klinička slika, dijagnostika i najnovije smjernice kirurškog liječenja same deformacije te farmakološke mjere liječenja pridruženih komplikacija, a u svrhu olakšavanja pristupu informacijama.

3. KONGENITALNA DIJAFRAGMALNA HERNIJA

3.1. Embriologija i anatomija dijafragme

Kongenitalna dijafragmalna hernija nastaje zbog poremećaja embrionalnog razvoja dijafragme (ošita). Za razumijevanje CDH bitno je razjasniti samu embriogenezu dijafragme iako je znanje o tome limitirano, te anatomiju i funkciju dijafragme (4).

Dijafragma je važna anatomska struktura koja odvaja torakalnu šupljinu od abdominalne. To su kupolasto oblikovani mišić i tetiva čija glavna funkcija je sudjelovanje u respiraciji. Konveksni dio kupole predstavlja dno torakalne šupljine, dok je konkavna površina krov abdominalne šupljine. Kroz dijafragmu prolaze bitne anatomske strukture kao što su jednjak, n.phrenicus i n.vagus, silazna aorta te donja šuplja vena (5). Dijafragma se sastoji od 2 dijela, središnje, nekontraktilne tetive odnosno plosnate aponeuroze koju tvore gusta kolagena vlakna te od perifernih mišićnih vlakana koji okružuju središnju tetivu. Mišićni dio je također podijeljen na 3 dijela, ovisno o polazištu vlakana: sternalni dio čija vlakna su kratka te polaze sa ksifoidnog nastavka sternalne kosti, kostalni dio čija vlakna polaze sa unutarnje strane rebrenih hrskavica 7.-12. rebra te lumbalni dio čija vlakna polaze sa trupova lumbalnih kralježaka (6). Lumbalni dio sastoji se od medijalnih i lateralnih krakova koji su bitni u tvorbi otvora za prolazak gore navedenih anatomskih struktura.

Kao što je navedeno, dijafragma ima veliku ulogu u respiraciji i kontrakcijama u respiratornom ciklusu mijenja anatomske konfiguracije prsišta te svojim djelovanjem potiče izmjenu plinova. Kod udisaja dijafragma se sušta što rezultira širenjem toraksa i pluća što pak uzrokuje ulazak zraka u pluća, dok je kod izdisaja obrnuto (7).

S embriološke perspektive, ošit je složena tvorba koja se razvija spajanjem četiriju embrionalnih osnova: septum transversum od kojeg nastaje središnja aponeuroza, dviju pleuroperitonealnih membrana, dijelova lateralne i stražnje tjelesne stijenke od kojih potječe

periferni mišićni dio dijafragme te od mezenterija jednjaka od kojeg nastaju crura diaphragmatis. Septum transversum predstavlja debelu ploču mezoderma koja se nalazi između torakalne šupljine i baze žumanjčane vreće te ona ne odvaja u potpunosti prsnu od trbušne šupljine jer se u njoj sa svake strane nalaze široko otvoreni pleuroperitonealni kanali. Pleuroperitonealne membrane se razvijaju iz pleuroperitonealnih nabora, te se u 7.tjednu razvoja spajaju sa mezenterijem jednjaka i septumom transverzom pa se tako konačno zatvaraju pleuroperitonealni kanali. Time pleuroperitonealne membrane u potpunosti odjeljuju prsni dio embrionalnog celoma od trbušnog celoma. U ovo vrijeme embrionalnog razvoja imamo dvije pleuralne šupljine koje se daljnjim razvojem šire prema dolje te se dio mezenhima tjelesne stijenke pridružuje vanjskom rubu pleuroperitonealnih membrana te septumu. Mioblasti koji su nastali u mezenhimu tjelesne stijenke migriraju u pleuroperitonealne membrane te tako nastaje periferni mišićni dio dijafragme(8). Mehanizam nastanka kongenitalne dijafragmalne hernije počiva na embrionalnom razvoju, odnosno najčešće nastaje zbog nepotpunog zatvaranja jednog ili oba pleuroperitonealnih kanala pleuroperitonealnim membranama te tako zaostaje komunikacija između pleuralne i peritonealne šupljine duž stražnje tjelesne stijenke. Nezatvaranje kanala može biti jednostrano ili obostrano te defekt može biti velik ili malen.

3.2. Etiologija CHD

Etiologija kongenitalne dijafragmalne hernije do danas ostaje nepoznata te se pretpostavlja da je etiologija multifaktorijalna. CDH se može javiti izolirano ili biti udružena sa drugim stanjima/bolestima. Izolirana se javlja u 50-70% slučajeva, do se u ostalom broju slučajeva javlja kao kompleksna odnosno neizolirana CDH gdje je udružena sa velikim strukturalnim abnormalnostima, kromosomskim abnormalnostima ili poremećajima pojedinih gena. Strukturalne abnormalnosti najčešće uključuju kardiovaskularni, centralni živčani i

muskuloskeletni sustav. Kardiovaskularne malformacije se javljaju i kod izoliranih slučajeva CDH u otprilike 15% slučajeva te u 25-40% svih slučajeva CDH, dok je centralni živčani sustav zahvaćen u otprilike 5-10%, a muskuloskeletni u oko 10% izoliranih slučajeva CDH (1,9).

Tablica 1: strukturalne i kromosomske anomalije te genetski sindromi koji su najčešće povezani sa CDH

Kromosomske abnormalnosti	Strukturalne anomalije	Genetski sindromi
Beckwith-Wiedemann sindrom	Trisomija 18 (Edwardsov sindrom)	Ventrikularni septalni defekt
CHARGE sindrom	Trisomija 13 (Patauov sindrom)	Atrijalni septalni defekt
Cornelia de Lange sindrom	Trisomija 21 (Down sindrom)	Tetralogija Fallot
Kraniofrontonasalni sindrom	Monosomija X	Koarktacija aorte
Denys-Drash sindrom	Tetrasomija 12p	Vaskularni prsten
Donnai-Barrow sindrom	Sindrom delecije 8p23.1	Defekti neuralne cijevi
Fryns sindrom	Sindrom delecije 15q26.1	Hidrocefalus
Pallister-Killian sindrom	Sindrom delecije 1q41-42	Polidaktilija
Simpson-Golabi-Behmel sindrom	Delecija 8q23.1	Sindaktilija
Torakoabdominalni	Delecija 4p16	

sindrom

Wolf-Hirschorn

Duplikacija 11q23.2

sindrom

(preuzeto sa: Chatterjee, Debnath MD, Richard J. MBBCh, Gien, Jason MD. Update on Congenital Diaphragmatic Hernia. Anesthesia & Analgesia 2020 Sept; 131(3): 808-821)

Nova istraživanja pokazuju da u nastanku CDH ulogu imaju i okolišni faktori te određeni specifični signalni putevi kao što je retinoidni signalni put. Istraživanje u štakora pokazuje da se u trudnih ženki štakora čija dijeta sadrži deficit vitamina A okoti oko 25-40% mladih sa CDH, dok se ta incidencija drastično smanjuje kada se vitamin A opet uvede u prehranu. Od okolišnih faktora spominje se izloženost nitrofenenu, odnosno herbicidu (1).

3.3. Patofiziologija CDH

Najkritičnije razdoblje razvoja dišnog sustava u fetusa je od 3.tjedna pa do 16.tjedna (10). U tom razdoblju od plućnog pupoljka nastaju grkljan, dušnik te lijevi i desni bronh i dolazi do razvoja plućnih alveola (8). Kao što je gore spomenuto, oblikovanje dijafragme i zatvaranje komunikacije između prsne i abdominalne šupljine odvija se otprilike u 7.tjednu embrionalnog razvoja te ukoliko zaostane komunikacija dolazi do protruzije abdominalnog sadržaja u prsnu šupljinu. Navedeno interferira sa razvojem pluća, odnosno organima prsne šupljine. Osim inhibiranja normalnog rasta pluća, CDH uzrokuje i strukturalne i funkcijske promjene srca, plućne cirkulacije, plućnog parenhima te dišnih puteva (11). Najbitnije promjene dišnog i kardiovaskularnog sustava koje mogu nastati zbog CDH su trijas koji čine: hipoplazija ili nezrelost pluća, plućna hipertenzija i disfunkcija ventrikula.

3.3.1. Hipoplazija pluća

Hipoplazija pluća predstavlja kompleksno stanje u kojem su pluća nerazvijena ili nedovoljno razvijena. Proces embrionalnog razvoja pluća nije završen što rezultira smanjenim kapacitetom disanja i poremećenom funkcijom pluća (12). Kod CDH hipoplazija pluća je na strani hernije dok kontralateralna strana može biti zahvaćena u različitom opsegu. Hernijacija visceralnog sadržaja u torakalnu šupljinu interferira sa normalnim razvojem pluća što za posljedicu ima redukciju bronhiolarnog grananja, prekomjernog razvoja mišićnog sloja plućnih arterija što dovodi do smanjenog poprečnog presjeka plućnih žila, strukturnog vaskularnog preoblikovanja i vazokonstrukcije, gubitka plućne mase te disfunkcije surfaktanta. Ovi svi ishodi u konačnici dovode do razvoja hipoplazije pluća (11-13).

3.3.2. Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN) je ozbiljno i teško stanje, odnosno sindrom neuspješne cirkulacijske adaptacije pri rođenju. PPHN se javlja u 2 na 1000 živorođene novorođenčadi, a često je udružena sa raznim patologijama kao što su sindrom aspiracije mekonija, kongenitalna dijafragmalna hernija te respiratorni distresni sindrom (14). U CDH ona predstavlja jedan od najvećih čimbenika mortaliteta i morbiditeta.

Karakteristika PPHN je trajno povišenje plućnog vaskularnog otpora (PVR) te je često povezano sa normalnim ili niskim sustavnim vaskularnim otporom (SVR). Povišenje vaskularnog otpora u plućima postupno dovodi do desno lijevo šanta preko perzistentnih fetalnih kanala, odnosno perzistentnog arterijskog duktusa (PDA) te otvorenog duktusa ovale (PFO) (14). PDA predstavlja srčanu grešku sa očuvanjem fetalne komunikacije između aorte i plućne arterije, dok PFO predstavlja grešku kod koje ne dolazi do zatvaranja otvora između desnog i lijevog atrija. Oba otvora su u fetalno doba bitna radi zaobilaženja pluća, te se

normalno nakon rođenja zatvaraju, ali u slučaju perzistencije dovode do lijevo desnog shunta, odnosno miješanja venske i arterijske krvi, a posljedično mogu dovesti i do desno lijevog shunta kada se javlja izrazita hipoksemija.

3.3.3. Disfunkcija ventrikula

Zadnji element u patofiziološkom trijasu bitnih za morbiditet i mortalitet u CDH je disfunkcija ventrikula. Disfunkcija ventrikula kod CDH može nastati zbog 2 razloga. Kod lijevostrane CDH izbočenje abdominalnih organa u prsnu šupljinu ometa pravilan embrionalni razvoj srca, odnosno dolazi do značajnog smanjenja mase lijevog ventrikla što posljedično dovodi do funkcionalne hipoplazije lijevog ventrikla. Smanjenje udarnog volumena (UV) je uočeno i kod lijevostrane i kod desnostrane CDH, ali kod lijevostrane CDH dolazi još do dodatnog kompresivnog efekta što dodatno smanjuje UV (15). Sve to dovodi do povećanja tlaka u lijevom atriju te do plućne venske hipertenzije. S druge strane, zbog pojave PPHN te srčanih greški, odnosno PDA i PFO, dolazi do značajnog naprezanja srca i s vremenom dolazi do zatajivanja desnog srca. Težina ovog patofiziološkog kruga plućne hipertenzije i disfunkcije ventrikula određuje težinu morbiditeta, odnosno mortaliteta kod novorođenčadi sa CDH.

3.4. Klasifikacija CDH

Razlikujemo 3 osnovna tipa kongenitalne dijafragmalne hernije :

1. Posterolateralna Bochdalek hernija
2. Prednja Morgagni hernija
3. Centralna hernija (16)

CDH možemo podijeliti još na izolirane, multiple ili vezane uz sindrome te na ljevostrane, desnostrane ili centralne.

Bochdalek hernije su najčešće hernije i čine otprilike 70-80% svih slučajeva CDH. U 85-90% slučajeva hernije su ljevostrane, dok desnostrane čine samo 10-15% hernija. Defekt se javlja u posterolateralnom dijelu dijafragme, odnosno u lumbokostalnom trokutu, zbog toga što se posterolateralni dijelovi pleuroperitonealnih kanala u embrionalnom razdoblju zatvaraju zadnji (17). Lijevostrani su češći od desnostranih zbog toga što se desni pleuroperitonealni kanal zatvara nešto brže od lijevog te zbog protektivnog učinka jetre.

Morgagni hernije su rijetke hernije, puno rjeđe od posterolateralnog oblika te je prevalencija 20-23% od svih ukupnih CDH. Obzirom na rijetku pojavu, patologija i etiologija Morgagni hernija su u velikom dijelu još nepoznate. Morgagni hernija predstavlja defekt dijafragme u prednjem retrosternalnom dijelu. Najčešće dolazi do protruzije omentuma ili transverzalnog kolona u prsnu šupljinu, ali u težim slučajevima mogu protrudirati i želudac, jetra i tanko crijevo (18).

Centralne dijafragmalne hernije su najrjeđi tip sa prevalencijom 2-7% te još uvijek nepoznatom etiologijom. Centralna hernija je lokalizirana u središnjem dijelu dijafragme, odnosno u centralnoj aponeurozi.

4. DIJAGNOSTIKA CDH

U oko 60% slučajeva CDH se otkriva prenatalno na rutinskim pregledima trudnice. Ostali slučajevi se otkrivaju nakon rođenja, pa prema ovome, dijagnostiku CD dijelimo na prenatalnu i postnatalnu.

4.1. Prenatalna dijagnostika CDH

Čim ranija dijagnoza CDH je iznimno bitna, pa tako prenatalna dijagnostika predvodi u dijagnozi CDH jer omogućuje dogovor multidisciplinarnog antenatalnog tima te planiranje poroda te perinatalne skrbi. Za intervencije in utero su bitni dijagnostički postupci sa visokom specifičnošću i osjetljivošću (19).

Zlatni standard u prenatalnoj dijagnostici danas predstavlja ultrazvuk (UZV), koji je ipak u dijagnozi CDH tehnički zahtjevan jer ovisi o iskustvu dijagnostičara te je zbog toga nepouzdan. Ultrazvukom danas registriramo manje od 2/3 CDH prenatalno (20).

Karakteristične znakove vidljive na UZV dijelimo na direktne i indirektno. Direktne znakovi uključuju pomaknute organe: crijevne vijuge, jetru i/ili želudac ne nalazimo u abdominalnoj šupljini, nego su pomaknuti prema gore, odnosno u prsnoj šupljini. Indirektni znakovi koji upućuju na CDH su abnormalna kardijalna os, pomaknut medijastinum te polihidramnija.

UZV puno bolje detektira teže slučajeve CDH u usporedbi sa izoliranom CDH, ali su ti slučajevi praćeni lošijom prognozom te manje podatni prenatalnim intervencijama.

Lijevostranu CDH je lakše ultrazvučno prepoznati jer se uočavaju tekućinom ispunjeni želudac i tanko crijevo u prsnoj šupljini, uz srce. Desnostranu CDH je teže prepoznati zbog slične ehogenosti hernirane jetre i samih pluća. Kod desnostrane CDH definitivna UZV dijagnoza predstavlja identifikacija žučnog mjehura u prsima. Prosječna gestacijska dob dijagnoze je od 24. tjedna pa do nakon 25. tjedna za izolirane slučajeve (1,19).

Osim ultrazvučne dijagnostike, možemo koristiti još i magnetsku rezonancu (MRI) kojom se bolje dokazuje anatomija, može se identificirati točan položaj jetre, procijeniti volumen pluća te detektirati i ostale pridružene anomalije, ukoliko one postoje. Koristi se i fetalna ehokardiografija kako bi se isključile ili procijenile anomalije srca te eventualna hipoplazija lijevog ventrikla. Za isključivanje ili procjenu kromosomskih abnormalnosti izvode se i analiza fetalnog kariotipa te mikroarray analiza, odnosno analiza genoma (1).

4.2. Postnatalna dijagnostika CDH

Prenatalnim pregledima se otkrije do 2/3 CDH, što znači da se čak svaka treća CDH dijagnosticira tek nakon rođenja. Sumnja u neonatusa se postavlja kod izostanka izbočenosti abdomena, odnosno abdomen je udubljen, skafoidan, kod prigušenih plućnih zvukova na ipsilateralnoj strani hernije te srčanim tonovima koji su premješteni, odnosno smješteni na kontralateralnoj strani hernije. Po postavljenoj sumnji radi se RTG, na kojem se mogu uočiti znaci plinova u crijevima iznad dijafragme, pomak medijastinuma i srca na kontralateralnu stranu. Rijetko se CDH dijagnosticira kod starije djece ili odraslih, u najvećem slučaju radi se o malim defektima, a javljaju se sa simptomima respiratornog sustava kao što su kronični kašalj, rekurentne pneumonije, pleuralni izljev ili simptomima gastrointestinalnog sustava kao što je disfagija. U najrjeđim slučajevima, CDH se može dijagnosticirati slučajnim nalazom rentgena toraksa koji se izvodi zbog drugih kliničkih dijagnoza (21).

5. KLINIČKA SLIKA CDH

Klinička slika ovisi o vrsti CDH, stupnju hipoplazije pluća, hipertenzije pluća te disfunkcije ventrikula. Simptomi koji se javljaju postnatalno dijele se u simptome respiratornog sustava, gastrointestinalnog sustava, neurološke i razvojne simptome, muskuloskeletne i simptome vezane uz gubitak sluha.

5.1. Poremećaji disanja

Novorođenčad sa CDH se često u neonatalnom periodu prezentira sa teškim respiratornim distresom, no ponekad mogu biti stabilna prvih 24-48h nakon poroda nakon čega slijedi akutni respiratorni distres. Šum disanja je odsutan ili izrazito smanjen na strani hernije. Gotovo sva novorođenčad sa CDH ima određeni stupanj hipoplazije pluća, a koja

često ima i primarnu (hipoplazija pluća se događa neovisno o defektu dijafragme) i sekundarnu komponentu (hipoplazija nastaje zbog kompeticije u torakalnoj šupljini ipsilateralno od hernije). Novorođenčad sa CDH često zahtijeva i neki vid mehaničke ventilacije, a ponekad je potrebna i ekstarkorporalna membranska oksigenacija (ECMO). Česte su i respiratorne komplikacije, kao što su razvoj traheobronhomalacije, pneumotoraksa ili sekundarnih pneumonija. Čak i nakon operativne korekcije CDH, brojna dojenčad zahtijeva daljnju suplementaciju kisika te primjenu diuretika, koja se najčešće prekida u unutar prve dvije godine života zbog izvanrednog rasta i sposobnosti oporavka pluća. (21)

5.2. Plućna hipertenzija

Respiratorne simptome novorođenčad osim zbog hipoplazije pluća iskazuje i zbog abnormalnog razvoja i funkcije plućnih vaskularnih struktura, odnosno razvoja plućne hipertenzije. Iako postoje jasne smjernice u dijagnozi plućne hipertenzije, kod novorođenčadi sa CDH to predstavlja posebno težak izazov, jer se kod njih PPHN javlja u najranijoj dobi. Respiratorni distress se može manifestirati kao otežano disanje sa subkostalnim, suprasternalnim i interkostalnim uvlačenjem te novorođenčad može biti cijanotična (21,22).

5.3. Gastrointestinalni simptomi

Usporen razvoj s parametrima rasta manjim od trećeg percentila je čest u dojenčadi sa CDH, a u velikoj mjeri je izazvan odbojnošću prema hrani te poteškoćama u samom aktu gutanja što često zahtijeva postavljanje gastrostome u prvih nekoliko godina života. Česta je pojava i gastroezofagealnog refluksa što zahtijeva farmakoterapiju ili kiruršku intervenciju. Neka djeca zahtijevaju dugotrajnu uporabu visokokalorijskih suplemenata (21).

5.4. Neurološki i razvojni poremećaji

Intelektualni razvoj je kod većine bolesnika sa CDH uredan, ali je često potrebna dodatna pomoć pri izvršavanju školskih obaveza te se javljaju poremećaji ponašanja, odnosno smetnje koncentracije i pažnje. Razvoj motorike je uredan ili blago reduciran, ali poboljšava se s dobi, pa se u školskoj dobi djeca sa CDH ne razlikuju od vršnjaka po motornim sposobnostima. Česte su ne fokalne neurološke sposobnosti kao hipotonija, a pogotovo u djece kojima je bio potreban ECMO (23).

5.5. Mišićno-koštani poremećaji

Asimetrija prsnog koša može se naći u skoro polovici osoba sa CDH, a najčešće su to deformiteti tipa pectus excavatum, a rjeđe je to pectus carinatum. Česta je pojava i skolioze koja se može naći u 25% oboljelih od CDH. Ovakvi deformiteti se češće pojavljuju nakon kirurške reparacije velikih defekata dijafragme, vjerojatno kao rezultat dodatne tenzije koja utječe na stijenku prsnog koša tokom same operacije (21).

5.6. Gubitak sluha

Senzorineuralni gubitak sluha (SNHL) se može zamijetiti u oko 25% osoba sa CDH, a u osoba kojima je bilo potrebna ECMO terapija taj postotak je skoro 100%. SNHL je progresivno stanje te se kasno prezentira pa nije prisutno kod probira novorođenčadi. Samom razvoju SNHL mogu doprinijeti produžena terapija aminoglikozidima, upotreba dušikovog oksida u terapiji, duža uporaba mehaničke ventilacije te metabolička alkalozna (24).

6. LIJEČENJE

Liječenje CDH možemo podijeliti na intervencije u fetalno doba, intervencije tokom poroda i postnatalne mjere.

6.1. Fetalne intervencije

Optimalno okruženje kod trudnoća sa prenatalno dijagnosticiranim CDH u fetusa je u tercijskim iskustvenim centrima sa više slučajeva CDH godišnje (>6). Zbog modernizacije medicine te brojnih istraživanja, danas postoje mogućnosti liječenja in utero. Kod CDH mogućnost liječenja u fetalno doba predstavlja fetalna endoskopska trahealna okulzija (FETO). FETO procedura je eksperimentalna mjera kojom se potiče rast pluća. U zdravog fetusa pluća proizvode tekućinu koja izlazi kroz traheju i postaje dio amnijske tekućine. Dokazano je da se reverzibilnim zatvaranjem traheje sprječava izbacivanje tekućine iz pluća što pomaže ekspanziji pluća u prsištu te na kraju dovodi do rasta plućnih krila. Ovom procedurom se kroz maleni rez, pod ultrazvučnim usmjeravanjem, uvodi fetoskop kroz uterus u usta samog fetusa te se u traheju postavlja maleni balon koji se napuše. Balon se uklanja još uvijek u fetalno doba, nekoliko tjedana nakon insercije, ovisno o procjeni liječnika (25). Jedna od najozbiljnijih komplikacija ove procedure je prijevremeni porod.

6.2. Porod i primarno zbrinjavanje

Sam porod novorođenčeta sa CDH treba biti planiran te se treba odvijati u iskustvenim tercijskim centrima. Iako određena istraživanja pokazuju da je raniji porod (u 37-38 tjednu trudnoće) izveden carskim rezom pogodniji za novorođenče, odnosno manja je uporaba ECMO-a te je povećano preživljenje (26), po današnjim smjernicama porod se planira nakon 39. tjedna trudnoće te vaginalnim putem. Carski rez se izvodi samo zbog uobičajenih

opstetričkih indikacija, a ne zbog same dijagnoze CDH.

Odmah nakon poroda novorođenčad se intubira kako bi se osigurao dišni put te se saturacija kisikom održava u rangu od 80 do 95%. Bitno je također i kontinuirano praćenje frekvencije srca, preduktalne i postduktalne saturacije i arterijskog krvnog tlaka (27).

Nakon uspostave dišnog puta, postavlja se orogastrična sonda sa kontinuiranom sukcijom što sprječava distenziju gastrointestinalnog sustava zrakom što bi posljedično dovelo do kompresije plućnog parenhima.

Primjena surfaktanta u terminske i prematurne novorođenčadi povezana je sa manjom stopom preživljenja te se ne preporučuje rutinska primjena u novorođenčadi sa CDH (28).

Uvijek je potrebno i osiguravanje centralnog ili perifernog venskog puta pomoću kojeg se u svakom trenutku nesmetano mogu primijeniti tekućina ili lijekovi.

6.2.1. Respiracija

Još od 1985. godine primjenjuje se tehnika tzv. nježne ventilacije, odnosno permisivne hiperkapnije koja dokazano povećava preživljenje novorođenčadi sa CDH. Sam koncept bazira se na održavanju preduktalne saturacije kisikom između 80% i 95%, postduktalne saturacije veće od 70% te parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida između 50 i 70 mmHg (29). Ova tehnika se koristi kako bi se minimaliziralo opterećenje i oštećenje pluća prevelikim vršnim tlakom u plućima te se dozvoljava relativna hiperkapnija.

6.2.2. Terapija plućne hipertenzije

U prva 24 sata od poroda, najbolji dijagnostički pokazatelj je ehokardiografija koja ukazuje ili isključuje pridružene anomalije srca, procjenjuje srčanu funkciju te procjenjuje težinu plućne hipertenzije. U težim slučajevima PPHN izvodi s UZV srca kojim se

procjenjuje disfunkcija desnog ventrikla i/ili opterećenje ventrikula što kasnije dovodi do disfunkcije lijevog ventrikla (30).

Zbog patofizioloških mehanizama dijafragmalne hernije, razvoj plućne hipertenzije u novorođenčadi sa CDH je čest te je upravo težina PPHN ta koja određuje krajnji ishod. Istraživanja pokazuju da postojanje perzistentnog povišenog sistemskog tlaka, koji se ne smanjuje na terapiju, dulje od 3 tjedna, značajno povećava smrtnost novorođenčadi (31). Ukoliko preduktalna saturacija padne ispod 80% unatoč ventilaciji ili kod znakova slabije perfuzije organa, primarna terapija uključuje inhalacijsku primjenu dušikovog oksida (iNO), odnosno plućnog vazodilatatora. iNO kod novorođenčadi sa PPHN pospješuje oksigenaciju te smanjuje potrebu za primjenom ECMO te se primjenjuje barem kroz 1 sat. Ako nakon primjene iNO ne dolazi do poboljšanja saturacije, terapija se prekida te je druga mjera primjena sildenafil (inhibitor fosfodiesteraze tipa 5) ili prostaciklina, ali je bitno kontinuirano praćenje srčane funkcije nakon primjene ove terapije (30-31).

6.2.3. Hemodinamika

Ciljevi dobre hemodinamske regulacije su uspostava frekvencije srca i krvnog tlaka u primjerenom rangu, regulacija izlučivanja urina koja bi trebala iznositi više od 1 mL/kg/h te adekvatna perfuzija organa. Ukoliko je prisutna hipovolemija, ali sa urednom funkcijom lijevog ventrikla, primjenjuju se kristaloidne otopine u dozi od 10 mL/kg. Često je potrebna i primjena vazopresora, kao što su dopamin i noradrenalin, kako bi se podigao sistemski krvni tlak te kako bi se poboljšala perfuzija tkiva i organa (30). Potrebno je kontinuirano praćenje vitalnih parametara novorođenčeta.

6.2.4. ECMO

ECMO, odnosno ekstrakorporalna membranska oksigenacija, predstavlja metodu mehaničke izmjene cirkulacije, odnosno pumpa i oksigenira krv pacijenta izvan tijela što rasterećuje srce i pluća te im dozvoljava oporavak. Najčešća neonatalna indikacija za ECMO je upravo kongenitalna dijafragmalna hernija. ECMO je u novorođenčadi sa CDH potreban najčešće zbog pojave refraktorne hipotenzije koja se javlja zbog disfunkcije LV, zatim zbog preduktalne saturacije koja pada ispod 80% unatoč ostalim mjerama potpore, zbog pojave acidoze i drugih, rjeđih stanja (32). Iako je ECMO potrebna metoda kod ranije navedenih indikacija te poboljšava preživljenje, smrtnost novorođenčadi koja zahtijeva primjenu ove terapijske intervencije ostaje oko 50% (33).

6.3. Kirurško liječenje

Kirurško liječenje CDH podrazumijeva kirurški pristup, repoziciju prolabiranih organa iz torakalne šupljine nazad u abdominalnu šupljinu te zatvaranje defekta.

U povijesti se kirurško liječenje odvijalo kao hitni postupak odmah po rođenju ili u prvih 24-36 sati. Istraživanja su pokazala da u prvih 36 sati po rođenju postoji takozvani period "medenog mjeseca" koji je karakteriziran stabilnim hemodinamskim odnosima te primjerenom izmjenom plinova, no nakon tog perioda dolazi do brzog progresivnog pogoršanja respiracije. Zbog toga je kirurški popravak u tom periodu imao značajno lošije rezultate, odnosno veću smrtnost, u odnosu na odgođeni kirurški zahvat (34). Iako još uvijek nije određen optimalni period operativnog liječenja, smatra se kako to mora biti elektivni zahvat, odnosno planiran, te se odvija nakon kliničke stabilizacije pacijenta. Ukoliko se primjenjuje ECMO kod novorođenčeta, zahvat se odvija nakon stabilizacije i dekanulacije.

Postoji nekoliko tipova kirurških pristupa u liječenju CDH. Otvoreni pristup može biti transtorakalni ili transabdominalni ili se mogu koristiti laparoskopske tehnike. Svaki pristup ima svoje prednosti i komplikacije, ali još uvijek nije jednoglasno određeno koja tehnika je najbolja, već to ovisi o centru, stručnosti i iskustvu operatera. Transtorakalni pristup omogućava bolji pristup i lakšu reparaciju hernijske vreće kod Morgagni hernije. Ovaj pristup se bira kod desnostrane hernije jer olakšava vizualizaciju foramena dijafragme te adhezija (ukoliko su prisutne) oko pleure i perikarda. Transabdominalni pristup se više koristi kod bilateralnih i kompliciranih hernija te predstavlja obavezan pristup kod komplikacija kao što su strangulacija, inkarceracija ili perforacija crijeva jer se u tom slučaju cijela abdominalna šupljina pregledava zbog mogućnosti razvoja peritonitisa. Laparoskopske tehnike imaju najmanje komplikacija, kraći postoperativni oporavak te bolji estetski ishod (35). Ove metode su odlične za potvrdu dijagnoze hernije te za liječenje nekompliciranih Morgagni hernija te lijevostranih hernija. Laparoskopska metoda ima veću incidenciju ponovne pojave hernije (30). Druge tehnike uključuju transsternalni pristup, koji se koristi kod pacijenata sa pridruženim kongenitalnim srčanim anomalijama i pristupa se istovremeno reparaciji hernije i anomalija, te transksifoidni pristup kad je potrebna disekcija adhezija.

Herniorafija (popravlak defekta dijafragme) se izvodi kao primarna reparacija kada je dijafragma dostatna za popravak bez izazivanja tenzije ili se izvodi pomoću proteze ili mišićnog reznja. Primarni popravak ima znatno manju prevalenciju rekurentnih hernija te se izbjegavaju mehaničke i infektivne komplikacije koje su udružene sa protezama. Ipak, ukoliko je defekt dijafragme velik, potrebna je uporaba protetske mrežice ili autolognih reznjeva kako bi se postigla rekonstrukcija dijafragme bez izazivanja prevelike napetosti na mjestu šivanja (35). Pacijenti kod kojih se upotrebljava proteza za zatvaranje defekta imaju veću smrtnost od onih kod kojih se defekt zatvara primarno.

7. PROGNOZA

7.1. Novorođenačko doba

Primarni uzrok mortaliteta i morbiditeta u novorođenčadi sa dijagnozom CDH su razvojne abnormalnosti pluća i plućne vaskulature. Ove abnormalnosti su povezane sa postnatalnim liječenjem i uporabom mehaničke ventilacije i ECMO što samo po sebi može imati smrtne posljedice. Prijevremeno rođena novorođenčad ima lošiju prognozu (36). Iako su u posljednja dva desetljeća značajna napredovanja postnatalnog liječenja pacijenata sa CDH znatno povećala stope preživljenja, ta stopa iznosi samo oko 60-70%, dok u novorođenčadi kod kojih se primjenjuje ECMO ona iznosi 50% (37). Bolju prognozu ima novorođenčad liječena u tercijarnim, iskusnim centrima.

PPHN je veliki prognostički faktor mortaliteta, a pacijenti se na temelju ovog pokazatelja mogu podijeliti u 3 skupine:

1. Novorođenčad koja ne razvija PPHN – preživljenje do 100%
2. Novorođenčad koja razvija PPHN, ali se ona postupno razriješi nakon 4-6 tjedana od rođenja – preživljenje do 75%
3. Novorođenčad koja razvija PPHN te ostaju simptomatska i nakon 6 tjedana po rođenju – visoka smrtnost, čak do 100% (38)

7.2. Dječja dob

Iako je stopa preživljenja veća, čak do 87% pacijenata sa CDH će imati 1 ili više dugoročnih morbiditeta kao što su učestale respiratorne infekcije, gastroezofagealni refluks, niži rast, deformacije prsnog koša te kognitivne smetnje. Česte su i dugotrajne plućne smetnje u vidu blage do umjerene opstruktivne bolesti dišnih puteva s većom prevalencijom u onih koji su kao novorođenčad bili liječeni sa ECMO metodom. Osim opstrukcije, česta je i

bronhalna hiperreaktivnost te smanjena mišićna snaga inspiratornih mišića. Prevalencija muskuloskeletnih poremećaja kao što su skolioza, pectus excavatum ili carinatum je veća u pacijenata koji su imali CDH nego u opće populacije (39-41).

8. ZAKLJUČAK

Kongenitalna dijafragmalna hernija, unatoč svim napredcima u medicini, još uvijek predstavlja izazov u liječenju. Ključne stavke su rana dijagnostika i pravovremena, odgovarajuća terapija. Nakon postavljanja dijagnoze CDH, potreban je multidisciplinarni pristup koji uključuje neonatologa, pedijatra, dječjeg kirurga, genetičara i pulmologa. Vrlo je važna međusobna komunikacija i suradnja liječnika kako bi se postigli najbolji rezultati u liječenju i prevenirale moguće komplikacije te smanjio mortalitet.

Najčešća i najozbiljnija komplikacija CDH je plućna hipertenzija, a njezin stupanj izravno korelira sa stupnjem mortaliteta i morbiditeta. Uspostavljanje uredne ventilacije i saturacije kod novorođenčeta sa CDH je jedan od najvažnijih terapijskih postupaka nakon poroda.

Operativni zahvat predstavlja konačan vid liječenja CDH, no ovaj zahvat mora biti elektivan, nakon uspostavljanja uredne respiracije i hemodinamske stabilnosti.

9. SAŽETAK

Kongenitalna dijafragmalna hernija je prirođeni defekt dijafragme koji nastaje zbog poremećaja embrionalnog razvoja same dijafragme. Etiologija nastanka CDH je još uvijek nepoznata, ali pretpostavlja se da u nastanku sudjeluju multifaktorijalni čimbenici. Zbog poremećaja u razvoju dijafragme zaostaje komunikacija između prsne i abdominalne šupljine te dolazi do protruzije abdominalnih organa u toraks. Protrudirani organi interferiraju sa razvojem organa torakalne šupljine, prvenstveno sa razvojem pluća. Patofiziološki, najbitnije promjene koje nastaju zbog CDH su promjene dišnog i kardiovaskularnog sustava: hipoplazija pluća, plućna hipertenzija i disfunkcija ventrikula. Dijagnoza CDH se najčešće postavlja u trudnoći, na rutinskom ultrazvučnom pregledu trudnice. Klinička slika izravno korelira sa stupnjem hipoplazije pluća i plućne hipertenzije. Ovisno o tome, u prva 24-48 h po porodu, novorođenče može razviti akutni respiratorni distres. Osim respiratornih simptoma, CDH može uzrokovati i poremećaje gastrointestinalnog i mišićno-koštanog sustava, poremećaje u razvoju te gubitak sluha. Liječenje CDH se temelji na uspostavi uredne saturacije i ventilacije nakon poroda te elektivnog kirurškog zahvata nakon uspostave hemodinamske stabilnosti novorođenčeta.

Ključne riječi: Dijafragma; Hernija; Kirurški zahvati; Plućna hipertenzija; Prenatalna dijagnoza; Respiratorni distresni sindrom

10. SUMMARY

Congenital diaphragmatic hernia is a congenital defect of the diaphragm resulting from a disruption of the embryonic development of the diaphragm. The etiology of CDH is still unknown, but it is assumed that multiple factors are involved. Due to disorders in the development of the diaphragm, there is abnormal communication between the thoracic and abdominal cavity, which causes the protrusion of abdominal organs into the thorax. Protruding organs interfere with the development of the organs in the thoracic cavity, primarily with the development of the lungs. Pathophysiologically, the most important changes that occur due to CDH are changes in the respiratory and cardiovascular systems: pulmonary hypoplasia, pulmonary hypertension and ventricular dysfunction. The diagnosis of CDH is most often made during pregnancy, on a routine ultrasound examination of the pregnant woman. The clinical signs directly correlate with the degree of hypoplasia of the lungs and pulmonary hypertension. Depending on this, in the first 24-48 hours after delivery, the newborn may develop acute respiratory distress. In addition to respiratory symptoms, CDH may also cause gastrointestinal and musculoskeletal disorders, development disorders and hearing loss. Treatment of CDH is based on the establishment of regular saturation and ventilation after delivery and elective surgical repair after the establishment of hemodynamic stability of the newborn.

Keywords: Diaphragm; Hernia; Prenatal Diagnosis; Pulmonary Hypertension; Respiratory Distress Syndrome; Surgical Procedures

11. LITERATURA

1. Chatterjee, D, Richard, J, Gien, J. Update on Congenital Diaphragmatic Hernia. *Anesthesia & Analgesia*. 2020 Sept;131(3):808-821
2. Deprest, J, Brady P, Nicolaidis, K, Benachi, A, Berg, C, Vermeesch, J, Gardener, G, Gratacos, E. Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2014 Dec;19(6):338-348.
3. McGivern MR, Best KE, Rankin J, et al. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2015;100:F137-F144
4. Merrell AJ, Kardon G. Development of the diaphragm -- a skeletal muscle essential for mammalian respiration. *FEBS J* [Internet]. 2013 Sep [citirano 23.12.2023.]; 280(17):4026-35. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3879042/>
5. Bains KNS, Kashyap S, Lappin SL. Anatomy, Thorax, Diaphragm. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan [citirano 27.12.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519558/>
6. Kocjan, J, Adamek, M, Gzik-Zroska, B, Czyżewski, D, Rydel, M. Network of Breathing. Multifunctional Role of the Diaphragm: A Review. *Adv. Respir. Med.* 2017; 85(4): 224-232.
7. Borges Lessa, T, Kelly de Abreu, D, Machado Bertassoli, B, Ambrósio, CD. Diaphragm: A vital respiratory muscle in mammals. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*. 2016; 205:122-127
8. Sadler TW, Langmanova medicinska embriologija. 10.izd.Zagreb: Školska knjiga; 2008.

9. Wynn J, Yu L, Chung WK Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19:324–330..
10. Bloss RS, Aranda JV, Beardmore HE. Congenital diaphragmatic hernia: pathophysiology and pharmacologic support. *Surgery.* 1981;89(4):518.
11. Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). The left ventricle in congenital diaphragmatic hernia: implications for the management of pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2018;197:17–22.
12. Kramer B, Speer CP. Die Lungenhypoplasie: eine unterschätzte Diagnose? [Lung hypoplasia: an underestimated diagnosis?]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1999 Jul-Aug;203(4):143-51
13. Lotze A, Knight GR, Anderson KD, Hull WM, Whitsett JA, O'Donnell RM, Martin G, Bulas DI, Short BL. Surfactant (beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidence of persistent surfactant deficiency. *J Pediatr Surg.* 1994;29(3):407.
14. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* [Internet]. 2014 Mar [citirano 5.1.2024.]; 38(2):78-91. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942674/>
15. Byrne, FA, Keller, RL, Meadows, J, Miniati, D, Brook, MM, Silverman, NH, Moon-Grady, AJ. Severe left diaphragmatic hernia limits size of fetal left heart more than does right diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Jan; 46: 688-694.
16. Steinhorn, R. Pediatric Congenital Diaphragmatic Hernia. *Medscape* [Internet]. 2020 Dec [citirano 6.1.2024.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/978118-overview?form=fpf>
17. Saraç, M, Bakal, U, Tartar, T, Canpolat, S, Kara, A1, Kazez, A. Bochdalek Hernia

- and Intrathoracic Ectopic Kidney: Presentation of two Case Reports and Review of the Literature. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. May 2018; 21(5):p 681-686
18. Sanford Z, Weltz AS, Brown J, Shockcor N, Wu N, Park AE. Morgagni Hernia Repair: A Review. *Surgical Innovation*. 2018;25(4):389-399.
 19. Kirby, E., Keijzer, R. Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. *Pediatr Surg Int* 36, 415–429 (2020).
 20. Gallot D, Coste K, Francannet C et al (2006) Antenatal detection and impact on outcome of congenital diaphragmatic hernia: a 12-year experience in Auvergne (France). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 125:202–205.
 21. Longoni M, Pober BR, High FA. Congenital Diaphragmatic Hernia Overview. 2006 Feb 1 [Updated 2020 Nov 5]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024 [Citirano 18.1.2024.]. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1359/>
 22. Abman, Steven H et al. “Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society.” *Circulation* vol. 132,21 (2015): 2037-99.
 23. Nijhuis-van der Sanden MW, van der Cammen-van Zijp MH, Janssen AJ, et al. Motor performance in five-year-old extracorporeal membrane oxygenation survivors: a population-based study. *Crit Care*. 2009;13(2):R47.
 24. Robertson CM, Tyebkhan JM, Hagler ME, Cheung PY, Peliowski A, Etches PC. Late-onset, progressive sensorineural hearing loss after severe neonatal respiratory failure. *Otol Neurotol*. 2002;23:353–6.
 25. Grivell RM, Andersen C, Dodd JM: Prenatal interventions for congenital

- diaphragmatic hernia for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11
26. Stevens TP, van Wijngaarden E, Ackerman KG, et al. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Paediatrics* 2009; 123: 494–502.
 27. Stevens TP, van Wijngaarden E, Ackerman KG, et al. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Paediatrics* 2009; 123: 494–502.
 28. Van Meurs K. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr.* 2004;145:312–316.
 29. Logan JW, Cotten CM, Goldberg RN, Clark RH. Mechanical ventilation strategies in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2007;16:115–125.
 30. Snoek KG, et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Update. *Neonatology.* 2016;110:66–74
 31. Kotecha S, Barbato A., et al. Congenital diaphragmatic hernia. *Eur Respir J.* 2012; 39: 820–829
 32. Altit G, Bhombal S, Van Meurs K, Tacy TA. Ventricular performance is associated with need for extracorporeal membrane oxygenation in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 2017;191:28–34
 33. Guner YS, Harting MT, Fairbairn K, et al. Outcomes of infants with congenital diaphragmatic hernia treated with venovenous versus venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a propensity score approach. *J Pediatr Surg.* 2018;53:2092–2099.

34. Geggel RL, Murphy JD, Langleben D, Crone RK, Vacanti JP, Reid LM. Congenital diaphragmatic hernia: arterial structural changes and persistent pulmonary hypertension after surgical repair. *J Pediatr.* 1985;107:457–464.
35. Kesieme EB, Kesieme CN. Congenital Diaphragmatic Hernia: Review of Current Concept in Surgical Management. *ISRN Surgery.* 2011
36. Tsao K, Allison ND, Harting MT, et al. Congenital diaphragmatic hernia in the preterm infant. *Surgery* 2010; 148: 404–410
37. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital diaphragmatic hernia - a review. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017;3:6.
38. Dillon PW, Cilley RE, Mauger D, Zachary C, Meier A. The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004;39:307–312.
39. Koziarkiewicz M, Taczalska A, Piaseczna-Piotrowska A. Long-term follow-up of children with congenital diaphragmatic hernia—observations from a single institution. *Eur J Pediatr Surg.* 2014;24:500–507.
40. rachsel D, Selvadurai H, Bohn D, Langer JC, Coates AL. Long-term pulmonary morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39:433–439.
41. Russell KW, Barnhart DC, Rollins MD, Hedlund G, Scaife ER Musculoskeletal deformities following repair of large congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg.* 2014;49:886–889.

12. ŽIVOTOPIS

Lara Tomašić rođena je 6. studenog 1996. u Čakovcu. Svoje osnovnoškolsko obrazovanje završava 2011. godine u Osnovnoj školi Strahoninec, a potom upisuje Srednju školu Čakovec, gdje 2015. godine stiče zvanje fizioterapeutska tehničarka. Iste godine upisuje Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, smjer Fizioterapija. 2018. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.

Tokom fakultetskog obrazovanja, Lara je obnašala dužnost demonstratora na Katedri za anatomiju od 2019. do 2022. godine. Kao članica CroMSIC-a volonterski odrađuje preventivne radionice mjerenja tlaka i šećera građanima te u sklopu projekta spolnog zdravlja odlazi u srednje škole i održava edukaciju učenicima. U 8. mjesecu 2022. godine odlazi na razmjenu u sklopu CroMSIC razmjene u Bangkok, Tajland gdje provodi mjesec dana na odjelu kirurgije u Siriraj bolnici.

Lara je aktivni član organizacijskog odbora Kongresa hitne medicine Medicinskog fakulteta u Rijeci od 2018. godine gdje je obnašala dužnost u znanstvenom odboru, a od 2022. postaje glavni urednik knjižice sažetaka. Iza sebe ima i brojna aktivna i pasivna sudjelovanja na kongresima.

Lara je nagrađena Dekanovom nagradom za izvrsnost u akademskoj godini 2022./2023.

Posjeduje znanje engleskog jezika na razini B2.