

# Ishodi liječenja djece s Hirschsprungovom bolesti u Kliničkom bolničkom centru Split

---

**Božinović-Karauz, Marijana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:113737>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-10**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marijana Božinović-Karauz**

**ISHODI LIJEČENJA DJECE S HIRSCHSPRUNGOVOM BOLESTI U KLINIČKOM  
BOLNIČKOM CENTRU SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**Doc. prim. dr. sc. Branka Polić, dr. med.**

**Split, srpanj 2024.**

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Embriologija .....	2
1.2. Histologija .....	3
1.3. Anatomija .....	4
1.4. Fiziologija.....	5
1.5. Hirschsprungova bolest .....	7
1.5.1. Definicija, epidemiologija i povijesni pregled.....	7
1.5.2. Etiologija.....	8
1.5.3. Patologija i patofiziologija.....	9
1.5.4. Klinička slika .....	11
1.5.5. Dijagnostika .....	12
1.5.6. Liječenje.....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	18
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	20
3.1. Vrsta i organizacija istraživanja .....	21
3.2. Ispitanici .....	21
3.3. Mjesto studije .....	21
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka .....	21
3.5. Primarne mjere ishoda .....	21
3.6. Sekundarne mjere ishoda.....	21
3.7. Statistička analiza prikupljenih podataka .....	22
3.8. Etička načela.....	22
3.9. Opis istraživanja .....	22
4. REZULTATI.....	24
5. RASPRAVA.....	37
6. ZAKLJUČCI .....	42
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	44
8. SAŽETAK.....	50
9. SUMMARY .....	52

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc. prim. dr. sc. Branki Polić, što je prihvatila suradnju sa mnom, te na strpljenju, savjetima, trudu i pomoći tijekom stvaranja ovog rada.*

*Zahvaljujem se divnoj gđi Nadi, Ljiljani i Noeli na pomoći u prikupljanju podataka za ovaj rad.*

*Zahvaljujem se svojim roditeljima na nesebičnoj podršci i ljubavi tijekom studiranja.*

*Posebno se zahvaljujem svojoj sestri Ani na svim mudrim savjetima i potpori. Hvala ti što si uvijek bila tu.*

*Mojoj sestrici i kolegici Danijeli s kojom sam i upisala ovaj fakultet želim se od srca zahvaliti na svakom provedenom danu. Velika mi je čast i ponos imati tebe za sestru. Hvala ti što postojiš.*

*Zahvaljujem se svim svojim prijateljima, rodicama, rođacima, kumi i kumčetu koji su me bodrili na ovom putu.*

*Najveće hvala mom Bastiću, kolegi, prijatelju i suputniku. Bez tebe vjerojatno nikad ne bih ni upisala i završila ovaj fakultet. Hvala ti na svojoj ljubavi, brizi, strpljenju i podršci u svakom trenutku.*

*Za kraj još jedan djelić citata koji mi je srcu drag i po kojoj želim temeljiti svaki svoj uspjeh do kraja života kao liječnik, ali i kao čovjek.*

*„To know even one life has breathed easier because you have lived. This is to have succeeded“*

*- Ralph Waldo Emerson*

## **POPIS KRATICA**

**CRP** – C – reaktivni protein

**ENS** - enterički živčani sustav (engl. *enteric nervous system*)

**GI** – gastrointestinalno

**HAEC** – enterokolitis povezan Hirschsprungovom bolesti (engl. *Hirschsprung's associated enterocolitis*)

**HSCR** – Hirschsprungova bolest (engl. *Hirschsprung's disease*)

**ICC** – Cajalove intersticijske stanice (engl. *interstitial Cajal cells*)

**JILD** – Jedinica intenzivnog liječenja djece

**KBC** – Klinički bolnički centar

**L-HSCR** - Hirschsprungova bolest dugog segmenta (engl. *long segment Hirschsprung's disease*)

**NC** - neuralni greben (engl. *neural crest*)

**NOS** – sintaza dušikovog oksida (engl. *nitrous oxide synthase*)

**S-HSCR** - Hirschsprungova bolest kratkog segmenta (engl. *short segment Hirschsprung's disease*)

**TCA** – totalna aganglionoza kolona (engl. *total colonic aganglionosis*)

**US-HSCR** - Hirschsprungova bolest vrlo kratkog segmenta (engl. *ultra short Hirschsprung's disease*)

**VIP** - vazoaktivni intestinalni peptid (engl. *vasoactive intestinal peptide*)

## **1. UVOD**

## 1.1. Embriologija

Dva koraka ključna su u razvoju gastrointestinalnog (GI) trakta: formiranje primitivnog crijeva te nastanak abdominalnih organa od odgovarajućeg tipa stanica (1). Gastrulacija je proces koji se javlja rano u embrionalnom razvoju svih višestaničnih organizama, a kod čovjeka odvija se u trećem tjednu (1, 2). Tijekom gastrulacije dolazi do određivanja tjelesnih osi embrija i započinje razvoj GI trakta (1). Gastrulacijom nastaju tri glavna zametna sloja: endoderm, mezoderm i ektoderm. Endoderm tvori epitel GI cijevi te iz njega nastaju parenhimalne stanice jetre i gušterače. Mezoderm daje mezenhimalne elemente, kao što su glatko mišićno tkivo i stromalne stanice (1, 2). Iz ektoderma nastaju neuroni enteričkog živčanog sustava (engl. *enteric nervous system*, ENS). Oni reguliraju gastrointestinalni motilitet. Ektoderm se dijeli na tri tipa stanica: vanjski ektoderm, neuralna cijev i neuralni greben (engl. *neural crest*, NC). Od NC potječu stanice mnogih tkiva i organa (npr. melanociti, stanice srži nadbubrežne žlijezde), a među njima i neuroni ENS-a (1). Dio endoderma nastalog pri gastrulaciji (točnije, proksimalni dio žumanjčane vreće) ugrađuje se u embrio te na taj način čini primitivno crijevo. Taj proces događa se kao rezultat kраниокаудалног i lateralnog savijanja embrija. Žumanjčana vreća i alantois ostaju izvan embrija. U kранијалним i kaudalnim dijelovima embrija, primitivno crijevo završava slijepo te tako formira prednje crijevo i stražnje crijevo. Dio između prednjeg i stražnjeg crijeva naziva se srednje crijevo. Ono privremeno ostaje povezano sa žumanjčanom vrećom preko žumanjčanog kanala (lat. *ductus vitellinus*) (2). Srednje crijevo počinje kaudalno od jetrenog pupoljka i proteže se do granice desno 2/3 i lijevo 1/3 razvijenoga poprečnoga kolona u odraslih, a stražnje crijevo proteže se od lijeve trećine poprečnog kolona do kloakalne membrane. Od stražnjeg crijeva formiraju se: distalna trećina poprečnoga debeloga crijeva, silazni kolon, sigmoidno crijevo, rektum i gornji dio analnog kanala. Endoderm stražnjeg crijeva razdvaja se u epitel mokraćnog mjehura te epitel koji oblaže najveći dio mokraćne cijevi. Terminalni dio stražnjeg crijeva ulazi u posteriornu regiju kloake, tj. primitivni anorektalni kanal. Kloaka je šupljina obložena endodermom. Na svojoj je ventralnoj granici prekrivena površinskim ektodermom. Ta dva sloja zajedno čine kloakalnu membranu. Krajem sedmog tjedna kloakalna membrana nestaje te se stvara analni otvor za stražnje crijevo i prednji otvor za urogenitalni sinus. U to vrijeme se, zbog proliferacije ektoderma, zatvara kaudalni dio analnog kanala, a tijekom devetog tjedna on se rekanalizira (2). U razdoblju od četvrtog do sedmog tjedna gestacije, stanice neuralnog grebena migriraju prema srednjem i stražnjem crijevu te će tamo formirati crijevni živčani sustav. Tijekom njihove migracije, stanice prvo u potpunosti koloniziraju srednje crijevo, a zatim i stražnje crijevo. Stanice neuralnog grebena

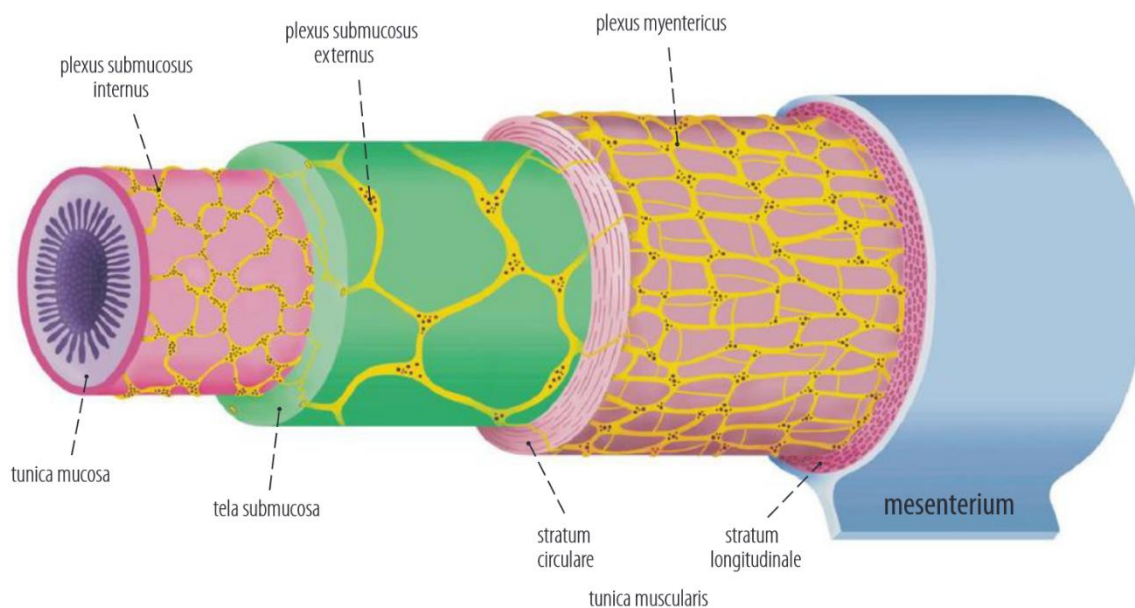
prvo nastanjuju mezenhimalni sloj u blizini seroze. U budućnosti će tamo biti oblikovani mijenterički gangliji. Submukozni plexus nastaje nekoliko dana poslije, sekundarnom migracijom stanica neuralnog grebena iz mijenteričkog plexusa (3). Odsutnost ganglijskih stanica u Hirschsprungovoj bolesti pripisuje se neuspjeloj migraciji stanica neuralnog grebena. Što je raniji prekid migracije, to će aganglionski segment biti duži (1).

## 1.2. Histologija

Probavna cijev se sastoji od 4 glavna sloja: sluznica (lat. *tunica mucosa*), podsluznica (lat. *tunica submucosa*), mišićni sloj (lat. *muscularis propria*) i seroza (lat. *tunica serosa*). Sluznicu čine: pokrovni epitel, sloj rahlog vezivnog tkiva bogat žilama zvan lamina propria te muskularis mukoze građen od dva sloja glatkih mišićnih stanica (kružni i uzdužni) koji odvajaju sluznicu od podsluznice. Submukoza se sastoji od gustog vezivnog tkiva s brojnim krvnim i limfnim žilama, a sadrži i živčani splet (lat. *plexus submucosus Meissneri*). Mišićni sloj građen je od glatkih mišićnih stanica koje su postavljene spiralno. Na poprečnom presjeku, stvara se dojam da su organizirane u dva sloja. U unutrašnjem sloju teku kružno, a u vanjskom uzdužno. Između tih mišićnih slojeva smješten je živčani splet (lat. *plexus myentericus Auerbachi*) te krvne i limfne žile. Serozu čine jednoslojni pločasti epitel (mezotel) i tanki sloj rahlog vezivnog tkiva. Na mjestima gdje se probavni organi dodiruju međusobno ili s drugim strukturama u trbušnoj šupljini nedostaje seroza i zamjenjuje ju debela adventicija (4).

Enterički živčani sustav je jedna od najvažnijih struktura probavne cijevi, a sadrži živčane spletove smještene između različitih slojeva crijevnne stijenke. Živčani spletovi dobro su međusobno dobro povezani. Najvažnija su tri ganglionarna sloja: plexus myentericus (Auerbachov splet), plexus submucosus externus (Schabadaschov splet) i plexus submucosus internus (Meissnerov splet)(Slika 1). Ti slojevi sadrže tijela živčanih stanica, a nalaze se u tankom i debelom crijevu. U jednjaku se nalazi samo Auerbachov splet (5).





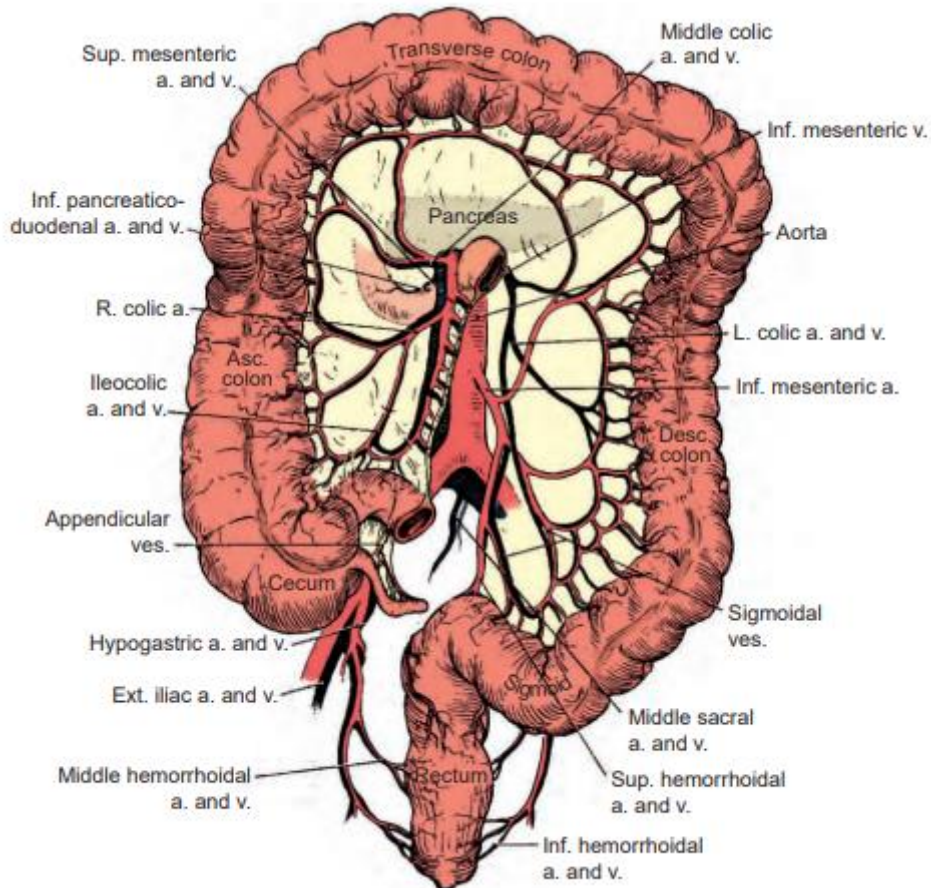
**Slika 1.** Crijevni spletovi crijevnog živčanog sustava. Preuzeto iz: Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyerova anatomija čovjeka, 1. hrvatsko izdanje, Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga; 2009. 990 str. [Citirano: 15. travnja 2024.]

Debelo crijevo (lat. *intestinum crassum*, *colon*) sadrži sluznicu bez nabora, osim u rektalnom području. Također, u kolonu nema resica, a Lieberkühnove kripte su dublje nego u proksimalnijim dijelovima. Nema Panethovih stanica. Epitel je sličan onome u tankom crijevu, ali ima više vrčastih stanica. Debelo crijevo prilagođeno je svojim glavnim funkcijama, a to su: apsorpcija vode, oblikovanje fekalnog sadržaja te proizvodnja sluzi (4, 5).

### 1.3. Anatomija

Debelo crijevo se sastoji od sljedećih dijelova: slijepo crijevo s crvuljkom (lat. *caecum i appendix vermiformis*), uzlazno crijevo (lat. *colon ascendens*), poprečno crijevo (lat. *colon transversum*), silazno crijevo (lat. *colon descendens*), sigmoidno crijevo (lat. *colon sigmoideum*) (Slika 2). Debelo crijevo je dugo 1 – 1,5 m, a promjer varira od 5 do 8 cm. Međutim, te vrijednosti ovise o faktorima poput ispunjenosti crijeva i mišićnog tonusa crijeva. Kolon sadrži karakteristična obilježja i strukture koje olakšavaju razlikovanje od ostatka probavne cijevi. Primjerice *taenie coli*, tri vrpce koje su u biti zadebljanja uzdužne muskulature. Haustracije su crijevna ispupčenja između tenija, a međusobno su odvojene suženjima. U crijevnom lumenu, nalaze se *plicae semilunares* koje bi odgovarale crijevnim suženjima, a između njih se nalaze haustracije. Ti polumjesečasti nabori nisu trajne tvorbe. Oni ovise o kontrakciji i na taj način putuju uzduž crijeva. *Appendices epiploicae* su serozni privjesci koji

u novorođenčadi ne sadrže mast, dok u odraslih sadrže (5). Slijepo crijevo, uzlazno crijevo i poprečno crijevo opskrbljuje *a. mesenterica superior* i njezini ogranci *a. ileocolica*, *a. colica dextra* i *a. colica media*. Silazno crijevo, sigmoidni kolon i najveći dio rektuma opskrbljuje *a. mesenterica inferior*, te njezini ogranci *a. colica sinistra*, *aa. sigmoideae* i *a. rectalis superior* (5).



**Slika 2.** Anatomski prikaz debelog crijeva. Preuzeto iz: Yeo CJ, Dempsey DT, Klein AS, Pemberton JH, Peters JH. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 6. izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier; 2007. 1863 str. [Citirano: 15. travnja 2024.]

#### 1.4. Fiziologija

Mijenterički (Auerbachov) pleksus primarno kontrolira kretnje gastrointestinalnog sustava, dok submukozni (Meissnerov) pleksus primarno kontrolira gastrointestinalnu sekreciju i lokalni protok krvi. Iako navedeni spletovi mogu djelovati i neovisno, oni su međusobno

povezani simpatičkim i parasimpatičkim vlaknima, a stimulacija putem tih vlakana može značajno pojačati ili inhibirati gastrointestinalne funkcije (6).

Kada je mijenterički plexus stimuliran, njegovi glavni učinci su: pojačan tonus stijenke crijeva, pojačan intenzitet i frekvencija ritmičnih kontrakcija crijeva te povećana brzina provođenja ekscitatornih impulsa duž crijevne stijenke. No, mijenterički plexus sadrži i neurone koji izlučuju inhibicijske ligande primjerice *vazoaktivni intestinalni polipeptid* – VIP (6). Submukozni plexus prima i integrira razne senzorne signale s crijevnog epitela i na taj način regulira lokalnu crijevnu sekreciju, lokalnu apsorpciju te lokalnu kontrakciju submukoznog mišićnog sloja (6).

Glavne funkcije debelog crijeva su: apsorpcija vode i elektrolita iz himusa, formiranje solidne fekalne mase te skladištenje fekalne mase do trenutka njenog izbacivanja. Proksimalni dio crijeva primarno ima ulogu apsorpcije vode, a distalni dio za pohranu fecesa. Kretnje kolona su spore i imaju vlastite karakteristike. Sukladno tome razlikujemo: kretnje miješanja – „haustracije“ te propulzivne kretnje – „masovne kretnje“ (6). Haustracije nastaju istovremenom kontrakcijom longitudinalnog i cirkularnog mišićnog sloja, a naziv „haustracije“ se odnosi na izbočenja dijelova stijenke crijeva koji nisu kontrahirani. Svaka haustracija obično doseže svoj vrhunac u razdoblju od 30 sekundi pa nestaje u idućih 60 sekundi. Nakon nekoliko minuta javljaju se nove kontrakcije u susjednim područjima. Također, ponekad se kontrakcije kreću prema anusu te, u manjem dijelu, pridonose propulziji crijevnog sadržaja. Na ovaj način dolazi do okretanja i miješanja fecesa, a to omogućuje da feces u potpunosti bude izložen stijenci debelog crijeva pa se tekućina i tvari progresivno apsorbiraju (6). Masovne kretnje se javljaju 1 – 3 puta dnevno, posebno tijekom prvih sat vremena nakon doručka. Započinju kontrakcijom i formiranjem tzv. „konstriktorskog prstena“, najčešće u poprečnom kolonu, zatim u distalnih 20 cm od tog prstena debelo crijevo gubi svoje haustracije i kontrahira se kao jedna cjelina. Na taj način dolazi do snažnog pomicanja fekalnog sadržaja prema rektumu. Kontrakcija progresivno jača 30 sekundi pa slijedi relaksacija tijekom 2 – 3 minute. Serije takvih masovnih kretnji obično traju 10 – 30 minuta. Kada fekalna masa dospije u rektum, javlja se potreba za defekacijom (6). Kontinuirani prolaz fecesa kroz rektum spriječen je djelovanjem unutarnjeg i vanjskog analnog sfinktera. Defekacija obično započinje defekacijskim refleksima. Kada feces dospije u rektum, dolazi do distenzije stijenke rektuma i okidanja aferentnih signala koji se šire Auerbachovim plexusom te iniciraju peristaltičke kretnje u silaznom kolonu, sigmoidnom kolonu i rektumu. Kako se peristaltički val približava anusu, dolazi do relaksacije unutarnjeg

analog sfinktera zbog inhibicijskih signala iz mijenteričkog plexusa. Ako je vanjski analni sfinkter u tom trenutku svjesno i voljno relaksiran dolazi do defekacije (6).

## 1.5. Hirschsprungova bolest

### 1.5.1. Definicija, epidemiologija i povijesni pregled

Hirschsprungova bolest (engl. *Hirschsprung's disease*, HSCR) razvojni je poremećaj enteričkog živčanog sustava (ENS), a karakterizira ga potpuno odsustvo ganglijskih stanica u crijevnoj stijenci (*aganglionosis coli*). Nastaje kao posljedica defektne migracije, proliferacije, diferencijacije i preživljenja stanica neuralnog grebena (neurokristopatija) (7–10). Latinski naziv za ovu bolest je *megacolon congenitum*, odražavajući tipično proširenje crijeva koje se nalazi proksimalno/oralno u odnosu na dio crijeva koji je zahvaćen bolešću (8, 9). Prosječna incidencija HSCR je 1/5000 živorođene djece, no ta brojka može varirati s obzirom na regionalne i rasne razlike (1, 9, 10, 12, 13). U slučajevima kad je zahvaćena samo rektosigmoidna regija (80%), češće su zahvaćena muška djeca, u omjeru 4:1 prema ženskoj djeci. U slučajevima u kojima je zahvaćena veća površina crijeva, taj odnos se smanjuje na 2:1 (1, 9, 12, 14, 15).

Kroz povijest, brojni liječnici su opisivali pojavu snažne konstipacije i dilatacije debelog crijeva u djece koja je u konačnici rezultirala njihovom smrću. Prvi takvi podaci pojavljuju se još krajem 17. stoljeća kada je nizozemski anatom Fredericus Ruysch 1691. godine opisao slučaj petogodišnje djevojčice s „abdominalnim bolovima koji nisu reagirali na terapiju“, a kasnije je pronađena i opsežna dilatacija debelog crijeva. Iako je taj slučaj mogao predstavljati HSCR, zbog neadekvatnih dokaza, upitna je vjerodostojnost tog nalaza i ne može se sa sigurnošću ustanoviti da je to dijagnoza Hirschsprungove bolesti. U nadolazećim godinama i stoljećima povremeno su se pojavljivali opisi sličnih slučajeva, no tek je Harald Hirschsprung, danski pedijatar iz bolnice *Dronning Louises Børnehospital* u Kopenhagenu, bio prvi koji je prezentirao najkoncizniji i najtočniji opis kongenitalnog megakolona na pedijatrijskom kongresu u Berlinu 1886. godine. U svojem izlaganju, prikazao je slučajeve dva muška dojenčeta koja su imala simptome konstipacije nedugo nakon rođenja, a kasnije i simptome enterokolitisa. Oba su dojenčeta preminula u dobi od 11 i 8 mjeseci. Prilikom obdukcije oba slučaja, primijećen je masivno proširen sigmoidni i poprečni kolon, a mišićni sloj crijevne stijenke bio je izrazito hipertrofirano. Hirschsprungova prezentacija tih slučajeva objavljena je 1888. godine (1, 15).

Etiologija bolesti u tom trenutku bila je i dalje potpuno nepoznata pa je razumijevanje patogeneze HSCR zahtjevalo više desetljeća daljnjih istraživanja. Kako bi objasnile pozadinu poremećaja, u tom razdoblju javljale su se različite teorije. Prva takva teorija je bila tzv. „malfunkcijska teorija“. U njoj se pretpostavljalo da je sama hipertrofija kolona primarni kongenitalni defekt. Druga teorija je bila „opstruktivna teorija“. Ona je dilataciju kolona pripisivala mehaničkoj blokadi uzrokovanoj nepravilnostima kolona ili rektalnih zalistaka. „Spastična teorija“, koju je postavio Fenwick 1900. godine, pretpostavljala je da je riječ o spazmu analnog sfinktera koji uzrokuje funkcionalnu opstrukciju. Prva histološka studija, provedena 1901. godine, u kojoj se spominje odsutnost ganglijskih stanica u debelom crijevu (uz normalnu pojavnost ganglijskih stanica u ileumu) djeteta s Hirschsprungovom bolesti, pripisuje se Tittelu iz Austrije. Konfuzija oko uzroka HSCR je potrajala sve do 40-ih godina 20. stoljeća (1, 15). Tada su 1948. godine Whitehouse i Kernohan (15) te Zuelzer i Wilson (16), u svojim radovima definirali i dokumentirali odsutnost ganglijskih stanica u mijenteričkom pleksusu u bolesnika s Hirschsprungovom bolesti. Iste godine u Bostonu, liječnici Swenson, Neuhauser i Pickett, koristeći barijev klistir i fluoroskopiju, prepoznaju područje spazma u rektumu i rektosigmoidnoj regiji koje je označavalo mjesto opstrukcije u bolesnika s kongenitalnim megakolonom (17). Swenson i Bill izveli su, 1948. godine, prvi korektivni kirurški zahvat za izlječenje Hirschsprungove bolesti (19, 20). S povijesnog gledišta, to su bili ključni i revolucionarni događaji u shvaćanju i terapiji HSCR. Oni su ujedno i usmjerili daljnji razvoj i napredak u metodama dijagnostike i liječenju ove bolesti sve do danas. O samim kirurškim tehnikama i zahvatima, od najstarijih pa do najsuvremenijih te o novim spoznajama u području HSCR bit će opširnije riječi u kasnijim poglavljima.

### **1.5.2. Etiologija**

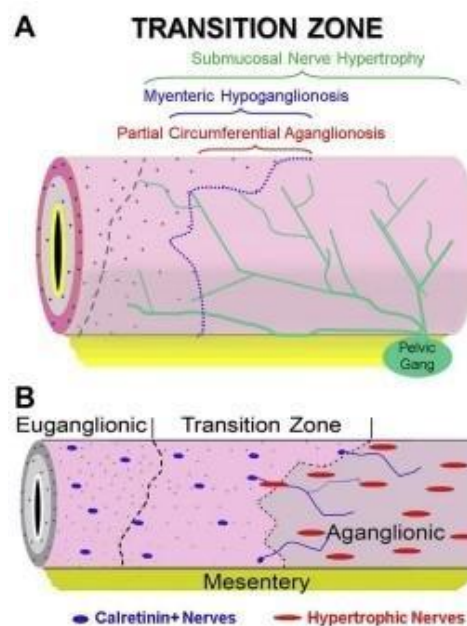
Hirschsprungova bolest se u 80-90% slučajeva pojavljuje sporadično, iako su u nekim obiteljima prisutni obrasci dominantnog, recesivnog i poligenetskog nasljeđivanja. Etiologija bolesti je multifaktorijalna (1, 9, 15). Ustvari, čini se kako HSCR nastaje na molekularnoj razini. Javlja se kao posljedica poremećaja normalne signalizacije tijekom razvoja. Zbog toga okidači koji kontroliraju migraciju stanica neuralnog grebena šalju pogrešne signale, što rezultira aganglionozom distalnog crijeva. Ovaj poremećaj je kompleksan, a tome u prilog ide i broj gena koji su uključeni u patogenezi (najmanje 8 različitih gena) (1). Defekti su identificirani u više gena koji kodiraju proteine RET signalnog puta (*RET*, *GDNF* i *NTN*) ili su uključeni u signalni put za endotelinski (EDN) receptor tipa B (*EDNRB*, *EDN3* i *ECE-1*).

Hirschsprungova bolest koja se pojavljuje u sklopu sindroma je povezana s *LICAM*, *PHOX2B*, *SOX10* i *ZFH1B* genima (1, 9, 10, 21, 22). Protoonkogen *RET* glavni je gen odgovoran za HSCR. On kodira RET receptor za tirozin kinazu, a *RET* mutacije povezane su i s drugim patološkim stanjima kao što su multipla endokrina neoplazija tipa 2A (MEN2A) i 2B (MEN2B) te medularni karcinom štitnjače (1, 8). *RET* gen je mutiran u približno 35% sporadičnih slučajeva i u 49% obiteljskih slučajeva Hirschsprungove bolesti te u većem postotku kod L-HSCR (76%) u usporedbi s S-HSCR (32%) (21). *RET* mutacije u Hirschsprungovoj bolesti generalno rezultiraju gubitkom funkcije proteina (zbog pogrešnog savijanja), neuspjelim transportom tih proteina do površine stanice ili supresijom njihove biološke aktivnosti (22–24). Mutacije u ostalim genima javljaju se u 5-10% oboljelih (10, 21, 22). Hirschsprungova bolest može biti povezana i s drugim urođenim defektima, uključujući trisomiju 21, Joubertov sindrom, Goldberg-Shprintzenov sindrom, Smith-Lemli-Opitzov sindrom, Shah-Waardenburgov sindrom, hipoplaziju hrskavice i dlake, neurofibromatozu, neuroblastom, kongenitalnu hipoveilaciju (Ondinino prokletstvo), i urogenitalne ili kardiovaskularne abnormalnosti. Hirschsprungova bolest bila je povezana s mikrocefalijom, mentalnom retardacijom, abnormalnim facijesom, autizmom, rascjepom nepca, hidrocefalusom i mikrognatijom (8).

### 1.5.3. Patologija i patofiziologija

Hirschsprungova bolest nastaje kao rezultat izostanka ganglijskih stanica u crijevnoj stijenci. Histološki gledano, ganglijske stanice su odsutne i u submukoznom (Meissnerovom) pleksusu i u mijenteričkom (Auerbachovom) pleksusu. Zahvaćeno područje kontinuirano se pruža od anusa prema proksimalno te doseže varijabilne udaljenosti. Unutarnji analni sfinkter uvijek je donja granica, a bolesnike se najčešće klasificira na HSCR kratkog segmenta (engl. *short segment HSCR*, S-HSCR) ili HSCR dugog segmenta (engl. *long segment HSCR*, L-HSCR). Kod S-HSCR aganglionski segment ne seže dalje od gornjeg dijela sigmoidnog crijeva. Taj se tip pojavljuje u 80% bolesnika. U slučaju L-HSCR aganglionski segment se pruža proksimalno od sigmoidnog crijeva, a prisutan je u 10-20% slučajeva. Jedan od tipova HSCR je totalna aganglionozna kolona (engl. *total colonic aganglionosis*, TCA), pri kojem je zahvaćen cijeli kolon. On čini 3-8% slučajeva. Postoje i rjeđe varijante Hirschsprungove bolesti, od kojih vrijedi spomenuti totalnu intestinalnu Hirschsprungovu bolest (izostanak ganglijskih stanica duž cijele probavne cijevi, od duodenuma do analnog sfinktera) i HSCR ultra kratkog segmenta (engl. *ultra short HSCR*, US-HSCR) (1, 9, 10)

Obilježja Hirschsprungove bolesti variraju s obzirom na trajanje bolesti prije početka terapije. U ranom neonatalnom periodu, crijevo svojim izgledom može djelovati relativno normalno. Kako dojenče sazrijeva proksimalni dio crijeva postaje hipertrofičan te deblji i veći od uobičajenog. Gube se jasno definirane *taeniae coli* i čini se kako hipertrofirani longitudinalni mišićni sloj u potpunosti okružuje kolon. Zona tranzicije između ganglijskog i aganglijskog segmenta crijeva može biti ljevkastog izgleda, te varijabilne duljine koja može doseći nekoliko centimetara (Slika 3). Iako ganglijske stanice mogu biti prisutne u zoni tranzicije, to ne znači da je i motilitet kolona normalan (1).



**Slika 3.** Zona tranzicije. Preuzeto iz: Hwang S, Kapur RP. Advances and Pitfalls in the Diagnosis of Hirschsprung Disease. Surg Pathol Clin. 2020;13:567–79. [Citirano: 15. travnja 2024.]

Uz Hirschsprungovu bolest nerijetko su prisutne i određene abnormalnosti, a brojnim se istraživanjima pokušavalo otkriti postoji li povezanost tih abnormalnosti s nastankom i razvojem HSCR. Tako je u bolesnika s HSCR primijećen povećan broj kolinergičnih živčanih vlakana u aganglijskom segmentu (26). Pretpostavljeno je da je takva hiperplazija kolinergičnih vlakana uzrok spastičnosti aganglijskog segmenta s obzirom da je acetilkolin glavni ekscitatorni neurotransmiter. S druge strane, istraživanja na životinjskim modelima pokazala su da ta teorija ipak nije posve točna te da su opstruktivni simptomi i dalje prisutni bez obzira na količinu kolinergične inervacije (27). Stoga je zaključeno da kolinergična hiperinervacija nije preduvjet za spastični izgled aganglijskog segmenta (1). Slična pojava

primijećena je i sa adrenergičkim živčanim vlaknima. Njihov broj povećan je u aganglionskom segmentu crijeva u bolesnika s Hirschsprungovom bolesti, dok su gotovo potpuno odsutni u zdravom crijevu (28). Međutim, s obzirom da adrenergični živci normalno djeluju tako da relaksiraju crijevo, malo je vjerojatno da je adrenergična hiperaktivnost odgovorna za pojačan tonus u aganglionskom segmentu (1). Zanimljiva je moguća uloga dušikovog oksida (engl. *nitric oxide*, NO) u HSCR. NO je smatran jednim od glavnih neurotransmitera odgovornih za relaksaciju glatkih mišića crijeva (1). Nalazi jednog istraživanja indiciraju kako je, kod bolesnika s HSCR, u aganglionskom dijelu crijeva oštećena sinteza NO te da taj nedostatak NO može sprječavati opuštanje glatkih mišića i posljedično uzrokovati manjak peristaltike u Hirschsprungovoj bolesti (29). U drugom istraživanju proveden je zanimljiv eksperiment u kojem se davanjem NO iz egzogenog izvora uspjela smanjiti izometrička napetost crijeva za 70% (30). Ovi rezultati sugeriraju kako defektna distribucija živaca koji sadrže NOS (engl. *nitric oxide synthase*) može biti uključena u patogenezu HSCR (1). Osim gore navedenog, postavljena je i hipoteza koja predlaže kako je u dijelovima crijeva zahvaćenim Hirschsprungovom bolesti smanjena količina intersticijskih Cajalovih stanica (engl. *interstitial Cajal cells – ICC*), koje se inače smatraju „pacemaker“ stanicama probavne cijevi i imaju važan utjecaj na motilitet crijeva (14). Brojna istraživanja idu tome u prilog te se pretpostavlja da je crijevni dismotilitet, koji perzistira čak i nakon operacije, posljedica poremećene distribucije i funkcije ICC stanica (31–34).

#### **1.5.4. Klinička slika**

U normalnim okolnostima, više od 95% terminski rođene zdrave djece obavi defekaciju unutar prva 24 sata života, a ostatak djece unutar prvih 48 sati (1, 9, 15). S druge strane, Hirschsprungova bolest se najčešće prezentira odgođenim ili izostalim prolaskom fekalne tvari unutar prvih 48 sati života pa bi stoga općenito valjalo posumnjati na Hirschsprungovu bolest u svakog terminski rođenog djeteta koje ima odgođen prolazak fekalnog sadržaja (8). Iako se smatra da 90% novorođenčadi s HSCR ne uspijeva izbaciti mekonij unutar prvih 24 sata (35), neki autori su dobili i podatke da do 40% novorođenčadi s HSCR ipak uspije obaviti defekaciju unutar 24 sata (36). Stoga, u slučaju sumnje na Hirschsprungovu bolest, usprkos tome što dijete možda i uspije izbaciti mekonij, nije na odmet učiniti rektalnu sukcijsku biopsiju (1). HSCR se može prezentirati na različite načine pa su tako neka djeca ozbiljnije bolesna već unutar nekoliko dana od rođenja, uz simptome kao što su perforacija (javlja se u ~5% novorođenčadi s HSCR) i opstrukcija crijeva (funkcijska, važno ju je razlikovati od mehaničke), dok ostala



djeca djeluju zdravo pri rođenju, ali imaju odgođen prolazak mekonija (37). Ostali simptomi i znakovi bolesti uključuju konstipaciju, abdominalnu distenziju, povraćanje s primjesom žuči, intoleranciju na hranjenje te usporeni rast i razvoj djeteta (9, 15, 38). Konstipacija kod djece s Hirschsprungovom bolesti jest česta, ali nije pravilo. Također, ona se nerijetko pojavljuje i u zdrave djece (~20%). Za konstipaciju koja se prvi put javlja nakon 12 mjeseci starosti, malo je vjerojatno da je posljedica Hirschsprungove bolesti, s obzirom da konstipacija povezana s HSCR počinje unutar prvih nekoliko mjeseci života. U djece čija defekacija ovisi o uporabi supozitorija (analni čepić) i klistiranja, trebala bi se pobuditi sumnja na Hirschsprungovu bolest (37). Zadržavanje fekalnog sadržaja vodi ka dilataciji proksimalnog dijela crijeva i abdominalnoj distenziji. Kako se crijevo širi, intraluminalni tlak se povećava, a to rezultira smanjenim protokom krvi i propadanjem mukozne barijere. Zastoj krvi omogućuje proliferaciju bakterija te može dovesti do enterokolitisa koji je povezan s vrućicom, letargijom, eksplozivnim proljevima, abdominalnom osjetljivošću, sepsom i znakovima crijevne opstrukcije (1, 9, 15, 37, 38). Incidencija enterokolitisa varira od 12% do 58% te može biti prisutna prije ili poslije operacije (1, 37). Pri digitorektalnom pregledu, utvrđuje se normalno pozicioniran, ali tijesan analni otvor. On se može pogrešno protumačiti kao analna stenoza (1, 9, 15). Ampula rektuma je obično bez fecesa, no nakon izvlačenja prsta može doći do eksplozivnog izbacivanja fekalnog sadržaja i plina (8).

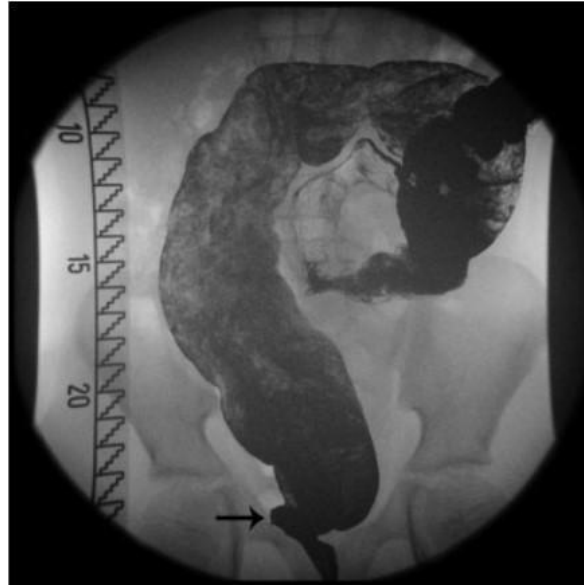
Hirschsprungova bolest kod novorođenčadi treba se diferencirati od sindroma mekonijskog čepa, mekonijskog ileusa i intestinalne atrezije. U dojenčadi valja uzeti u obzir i tzv. „Currarino trijas“, kojeg karakteriziraju anorektalne malformacije (ektopični anus, analna stenoza, neperforirani anus), anomalije sakralne kosti (hipoplazija), i presakralne anomalije (meningokele, teratomi, ciste) (8).

### **1.5.5. Dijagnostika**

Rektalna sukcijska biopsija zlatni je standard za postavljanje dijagnoze Hirschsprungove bolesti te se pomoću ove metode dokazuje odsustvo enteričkih neurona u uzorcima. HSCR se također može dokazati radiografski ili anorektalnom manometrijom (9, 15, 38). Rektalna biopsija pune debljine stijenke prvi je put opisana i izvedena 1959. godine te se, tijekom nadolazećih desetljeća, postepeno usavršavala. Uz nju se razvila i tehnika rektalne sukcijske biopsije kojom se ne uzima puna debljina crijevne stijenke, nego samo sloj submukoze. Ta metoda se pokazala najučinkovitijom za dokazivanje manjka ganglijskih stanica kod bolesnika kod kojih se sumnja na Hirschsprungovu bolest. Točnost ove metode doseže čak

do 99,7%, no pogreške su ipak moguće. Problemi najčešće nastaju zbog neadekvatnog uzorka koji ne sadrži dovoljnu količinu submukoznog tkiva ili je uzorak uzet preblizu unutarnjeg analnog sfinktera (14). U svim dobnim skupinama, normalan je manjak ili izostanak ganglijskih stanica u razini unutarnjeg analnog sfinktera, na području čija duljina varira od 3 mm do 17 mm. Stoga je prihvaćeno da se biopsija izvodi minimalno 2 cm iznad linije dentate (9, 15). Prilikom bojenja uzorka, u histokemijskoj reakciji s acetilkolinesterazom, dolazi do otkrivanja hipertrofiranih živčanih snopova i vlakana, uz izostanak ganglijskih stanica (9, 39). Ova tehnika vrlo je sigurna i komplikacije poput perforacije ili rektalnog krvarenja su iznimno rijetke. U slučaju da rektalnu biopsiju nije moguće obaviti sukcijom, onda se preporuča u operacijskoj sali učiniti biopsiju posteriorne rektalne stijenke u punoj debljini (14).

Radiografsko snimanje započinje tako da se učine nativne snimke abdomena u više projekcija. One najčešće pokazuju distenziju crijevnih vijuga i oskudicu zraka u području rektuma, no takav nalaz sličan je i kod ostalih uzroka distalne intestinalne opstrukcije (14). U tom slučaju preporuča se učiniti kontrastne radiografske pretrage pri kojima se kontrastna sredstva obično ubacuju putem klistira. Ova se tehnika smatra pouzdanom za potvrđivanje ili isključivanje dijagnoze Hirschsprungove bolesti (točnost od 76-92%) (1, 9, 15). Novorođenčadi s nejasnom etiologijom crijevne opstrukcije prvo se daje vodotopivi kontrast, kako bi se u slučaju perforacije izbjegao peritonitis, a i zato što vodotopivi kontrast ima bolji učinak na popuštanje mekonijskog ileusa (1, 15, 39). U klasičnom radiografskom nalazu, kod bolesnika s HSCR, vidljiv je uski distalni aganglionski segment i prošireni proksimalni segment, između kojih se nalazi područje naglog suženja crijevnog lumena, tj. „zona tranzicije“ (Slika 4) (1, 9, 15, 39). Zona tranzicije se najčešće nalazi u rektosigmoidnoj regiji, međutim, a može se pojaviti na bilo kojem dijelu kolona (14). Zadržavanje kontrasta u crijevu ili slaba evakuacija kontrasta iz crijeva također snažno ide u prilog dijagnoze Hirschsprungove bolesti, čak i kad zona tranzicije nije identificirana (9, 15).



**Slika 4.** Radiografski prikaz točne lokacije zone tranzicije (crna strelica). Preuzeto iz : Frongia G, Günther P, Schenk JP, Strube K, Kessler M, Mehrabi A, i sur. Contrast Enema for Hirschsprung Disease Investigation: Diagnostic Accuracy and Validity for Subsequent Diagnostic and Surgical Planning. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir.* 2016;26:207–14. [Citirano: 15. travnja 2024.]

Anorektalna manometrija izvodi se tako što se u rektum uvodi balon kojim se izazove distenzija rektuma. Kod zdravih ljudi, rektalna distenzija uzrokuje refleksnu relaksaciju unutarnjeg analnog sfinktera. Kod bolesnika s HSCR, ta refleksna relaksacija unutarnjeg sfinktera izostaje (9, 15). Također, anorektalnom manometrijom dobivaju se dodatne informacije, poput tlaka analnog sfinktera u stanju mirovanja (povišen kod HSCR) (14). Točnost i pouzdanost ove tehnike najviše ovisi o vještini i iskustvu operatera (9, 15).

### 1.5.6. Liječenje

Nakon postavljanja dijagnoze Hirschsprungove bolesti, terapija se svodi na kiruršku intervenciju. Nekoć se postavljala privremena stoma i konačna operacija odgađala se dok dijete nije bilo zrelije. Danas se, pak, većini novorođenčadi odmah izvodi primarna pull-through operacija (ako nema enterokolitisa ili drugih komplikacija) (8). Trenutno postoje razne varijacije kao što su tehnika po Swensonu, tehnika po Soaveu, tehnika po Duhamelu, laparoskopski asistirani zahvati, transanalni pristup i dr., kojima je zajednički cilj ekscizijom potpuno ukloniti ili smanjiti duljinu aganglionskog segmenta, u potpunosti ga zaobići te povezati normalno inervirano crijevo s analnim otvorom (9, 38, 40).

Orvar Swenson 1948. god. prvi je uspješno izveo i opisao terapijski kirurški zahvat u svrhu liječenja Hirschsprungove bolesti (19). Ovaj zahvat je uključivao dvije faze - intraabdominalni pristup i transanalnu disekciju. Većina suvremenih zahvata i dalje se izvodi tim redosljedom. Zahvat se može izvesti i isključivo transanalnim pristupom, ali samo ako se zona tranzicije nalazi dovoljno nisko pa bi ovaj način trebao ostati rezerviran za specifične slučajeve (40). Intraabdominalni dio zahvata može se izvesti uz otvorenu laparotomiju ili laparoskopski (1, 15, 40). Svrha intraabdominalne faze zahvata jest identificirati do kuda seže aganglionski segment gdje počinje zdravo crijevo te mobilizirati kolon. Kada se to ostvari, pristupa se transanalnom dijelu zahvata. Disekcija započinje u prosjeku 1 cm proksimalno od linije dentate, što je važno za očuvanje funkcije i osjeta nakon zahvata (1, 40). Tehnika po Swensonu uključuje disekciju punom debljinom te se u potpunosti uklanja aganglionski segment (1, 9, 20, 38, 40). Disekcija se nastavlja minimalno 5 cm proksimalno od točke gdje je biopsijom potvrđeno zdravo crijevo s dovoljnom količinom ganglijskih stanica pa se na toj lokaciji napravi resekcija. Zatim se slobodni bataljak rektuma izvrne kroz anus prema van, a na njemu se učini incizija. Kroz tu inciziju provuče se zdravi proksimalni bataljak kolona i na tom mjestu se u konačnici napravi reanastomoza (1, 40). Mortalitet nakon zahvata po Swensonu iznosi prosječno 2,5% (41, 42). Također, valja napomenuti kako se poslijeoperacijski mortalitet smanjivao s vremenom pa je tako u razdoblju od 1957. – 1966. iznosio 4,8%, a već od 1977. – 1986. je pao na 1,3% (42). Poslijeoperacijski enterokolitis javlja se u 11,5 – 16% slučajeva, dok simptomi intestinalne opstrukcije mogu biti prisutni u 6 – 9% bolesnika. U poslijeoperacijske komplikacije pripadaju i rektalne strikture koje se pojavljuju s učestalošću od 7,6 – 9,5% (41, 42).

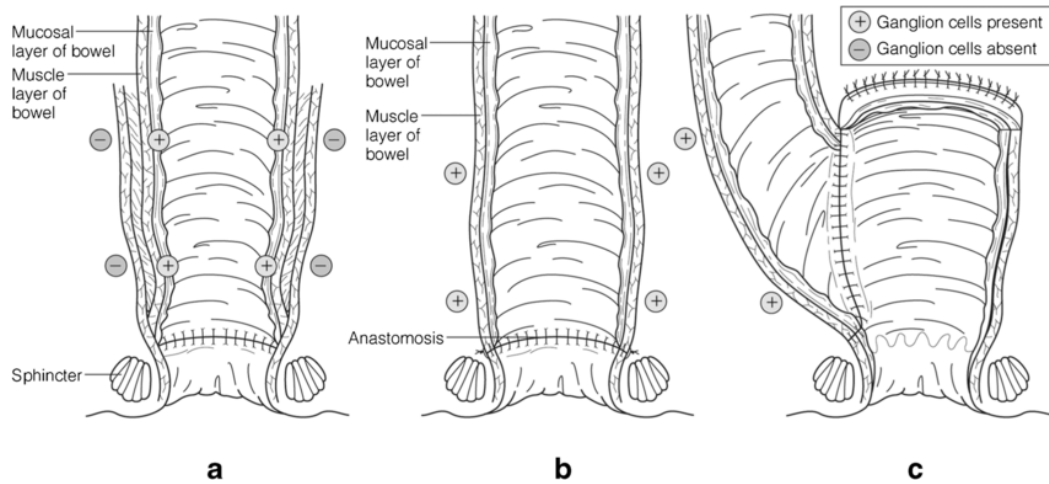
Franco Soave 1964. godine opisao je novu endorektalnu pull-through tehniku za liječenje HSCR (43). Pretpostavljena prednost ove tehnike bila je ta što se njome umanjuje rizik ozljeđivanja struktura unutar zdjelice (živci i žile) tijekom operacije. To se u principu smatralo neizbježnim kod zahvata po Swensonu (38, 40). Intraabdominalna faza slična je kao i kod tehnike po Swensonu, a temeljna je razlika u tome što se tehnikom po Soaveu u rektumu ne radi resekcija punom debljinom stijenke, već se disekcijom odvaja sloj mukoze i submukoze od aganglionskog seromuskularnog sloja rektuma (1, 9, 15, 38, 40). Na taj način sačuva se „rukav“ seromuskularnog sloja. Zatim se kroz analni otvor uvodi Pezzerov kateter koji se šivanjem fiksira za prethodno odvojeni mukozni sloj. Kateter se vuče prema van i tako dolazi do povlačenja i uvrtnja mukoznog sloja, te približavanja proksimalnog zdravog crijeva prema rektumu. Kada je zdravo crijevo provučeno, tada bi se ono trebalo nalaziti obavijeno

aganglionskim seromuskularnim slojem rektuma, a u takvom se položaju te strukture međusobno fiksiraju. Višak izvučenog mukoznog sloja se ukloni (1, 15). Ovu tehniku je kasnije modificirao Boley. On je fiksirao kolon i rektum primarnom anastomozom (44). Poslijeoperacijski mortalitet nakon zahvata po Soaveu iznosi 3,2 – 3,4% (41, 45). Učestalost poslijeoperacijskog enterokolitisa za ovu tehniku iznosi 31,3 – 34,9% (42, 45), iako su Kleinhaus i sur. (41) u svojem istraživanju dobili rezultate po kojima je samo 15% bolesnika razvilo poslijeoperacijski enterokolitis. Općenito, u jednom istraživanju iz 2017. koje je međusobno uspoređivalo tehnike po Swensonu i Soaveu, opaženo je kako je ukupna učestalost svih poslijeoperacijskih komplikacija iznosila 30,4% za Soave tehniku, a 15,2% za Swenson tehniku (46).

Bernard Duhamel je 1956. predstavio svoju metodu za liječenje HSCR. Ona je uključivala rektorektalnu disekciju (47). Princip operacije zaobići jest rektum i dijelom ga sačuvati, a ne ga u potpunosti ukloniti (1). Tijekom zahvata, kao i u već ranije navedenim tehnikama, važno je biopsijama odrediti gdje počinje zdravo crijevo. Zatim se ono odvoji od rektuma i slobodni kraj se zašije. Resekcijom se ukloni prošireni dio crijeva, a također i vrlo suženi aganglionski segment, s namjerom da promjer crijeva i rektuma budu što sličniji kako bi se olakšalo izvođenje anastomoze. Zatim se na posteriornoj stijenci rektuma učini polukružna endoanalna incizija, otprilike 1 – 1,5 cm iznad linije dentate, kako bi se pristupilo retrorektalnom prostoru. Kroz tu inciziju se uvodi forceps u retrorektalni prostor do peritonealne šupljine te se njime prihvaća proksimalni zdravi kolon i povlači ga se do incizije na rektumu. Kolorektalna anastomoza se fiksira (danas najčešće staplerom) u termino-lateralnom ili latero-lateralnom odnosu (1, 15, 40). Na ovaj način „neorektum“ ima anteriorni aganglionski segment s normalnim osjetom te posteriorni ganglijski segment s normalnom propulzijom (8). Stopa mortaliteta nakon zahvata po Duhamelu iznosi 1,6 – 1,8% (41, 48). Incidencija poslijeoperacijskog enterokolitisa varira od 5 – 26% (1, 41). Konstipacija (5 – 8%) je naglašen problem poslije Duhamelove operacije jer kao posljedica većeg kapaciteta aganglionskog rezervoara može doći do nakupljanja i otvrdnuća fekalnog sadržaja u rektumu (1).

Kako su se razvijale, modificirale i usavršavale navedene tehnike, tako se mijenjala i popularnost pojedinih zahvata. Primjerice, 1979. tehniku po Swensonu je biralo 23% kirurga, tehniku po Soaveu/Boleyu je biralo 47%, a tehniku po Duhamelu 30% (41). S druge strane, 1998. je provedeno istraživanje u Ujedinjenom Kraljevstvu u kojem su sudjelovali članovi *British Association of Paediatric Surgeons* (BAPS) te je samo 8% kirurga radilo tehniku po

Swensonu, 24% po Soaveu, čak 62% je preferiralo tehniku po Duhamelu, a 6% je biralo neki drugi pristup (49). Međutim, po jednom istraživanju iz 2009. najpopularnija tehnika među liječnicima je bila po Soaveu (uključujući i razne modifikacije te tehnike) i koristi ju približno 80% kirurga, dok tehniku po Swensonu koristi približno 15%, a tehniku po Duhamelu bira približno 5% kirurga (50).



**Slika 5.** Operacijske tehnike u kirurškom liječenju Hirschsprungove bolesti. **A)** po Soaveu, **B)** po Swensonu, **C)** po Duhamelu. Na ilustraciji + označava ganglijski segment crijeva, a – aganglijski. Preuzeto iz Langer JC, Levitt MA. Hirschsprung Disease. Curr Treat Options Pediatr. 2020;6:128–39. [Citirano: 15. travnja 2024.]

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Analizirati demografske, epidemiološke, antropometrijske, kliničke i dijagnostičke karakteristike te ishode liječenja djece oboljele od Hirschsprungove bolesti liječene u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split u periodu od 2002. do 2022. godine.
2. Analizirati čimbenike koji su mogli utjecali na ranije postavljanje dijagnoze i ranije učinjen konačni zahvat, te ukupan broj operacijskih zahvata.
3. Analizirati povezanost izvođenja konačnog operacijskog zahvata u jednom aktu s: vremenom uvođenja poslijeoperacijske peroralne prehrane, danima intenzivne njege i danima boravka u Jedinici intenzivnog liječenja djece (JILD).

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Djeca u koje je prvi operacijski zahvat bio elektivan češće imaju konačan zahvat unutar prvih 12 mjeseci života.
2. Opstipacija je najčešći razlog prve hospitalizacije.
3. U većeg broja bolesnika nalaz prve irigografije uklapa se u dijagnozu Hirschsprungove bolesti.
4. Gestacijska dob, porođajna masa i spol nemaju utjecaj na pojavnost toksičnog kolitisa i enterokolitisa u sklopu Hirschsprungove bolesti prije konačnog zahvata.
5. Između djece koja su prije konačnog zahvata imala stomu i one koja nisu imala stomu prije konačnog zahvata nema razlike u: duljini poslijeoperacijskog boravka u Jedinici intenzivnog liječenja, danima intenzivne njege i vremena kada je uvedena peroralna prehrana.



### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Vrsta i organizacija istraživanja**

Provedeno je retrospektivno istraživanje. Istraživanje je opazajno i presječno te mjeri prevalenciju prikupljenih karakteristika ciljane populacije i donosi preliminarne zaključke o mogućim vezama između dobivenih podataka. Prikupljeni su podaci pohranjeni u arhivi Zavoda za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi Klinike za dječje bolesti i Klinike za dječju kirurgiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split, u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2002. do 31. prosinca 2022.

### **3.2. Ispitanici**

Kriterij uključenja bio je pozitivan patohistološki nalaz Hirschsprungove bolesti u djece liječene u KBC-u Split u razdoblju od 1. siječnja 2002. do 31. prosinca 2022.

Kriteriji isključenja su bili nedostatak podataka iz dostupne medicinske dokumentacije i nepristajanje roditelja da djetetove podatke uvrstimo u istraživanje.

### **3.3. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno u KBC-u Split.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Izvor podataka je bolnička medicinska dokumentacija.

### **3.5. Primarne mjere ishoda**

Primarna mjera ishoda je ispitati udio i ishode liječenja djece s Hirschsprungovom bolesti hospitalizirane u KBC-u Split od 1. siječnja 2002. do 31. prosinca 2022.

### **3.6. Sekundarne mjere ishoda**

Sekundarne mjere ishoda su prikazati razdiobu ispitanika prema: demografskim, epidemiološkim, antropometrijskim, kliničkim i dijagnostičkim karakteristikama, vrsti i broju operacijskih zahvata i danima liječenja. Također ispitati utjecaj: vrste prvog zahvata na dob djece pri konačnom zahvatu, produljenog boravka na Odjelu neontalogije na dob postavljanja dijagnoze, prvog razloga hospitalizacije na ukupan broj operacijskih zahvata i razlike u broju dana provedenih na JILD-u kao i u intenzivnoj njezi. Usporedili smo dane uvođenja peroralne

prehrane nakon konačnog zahvata u djece koja su imala stomu prije konačnog zahvata i u djece koja nisu imala stomu.

### **3.7. Statistička analiza prikupljenih podataka**

Podaci su uneseni u Microsoft Excel program za tablično računanje, sastavni dio programskog paketa Microsoft Office za Windows. Obradeni su deskriptivnim (standardnim) statističkim metodama i prikazani su tablično i grafički. Shapiro-Wilk testom je utvrđeno da varijable od interesa ne slijede normalnu distribuciju te su pri obradi rezultata korištene neparametrijske metode. Pri opisivanju kategorijskih varijabli korištene su frekvencije i postoci dok je za opisivanje kontinuiranih varijabli korišten medijan te interkvartilni raspon. Fisherov egzaktni test korišten je pri utvrđivanju razlika između dvije kategorijske varijable. Mann-Whitney test je korišten pri utvrđivanju razlika između dvije skupine na kontinuiranoj varijabli. Kao razina značajnosti korištena je vrijednost od 5% ( $P < 0,05$ ).

### **3.8. Etička načela**

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podatci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964.-2013.). Pristupnica i njen mentor uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je studiju odobrilo, Klasa 500-03/23-01/107, URbroj: 2181-147/01/06/LJ.Z., datum odobrenja: 04. 05. 2023.

### **3.9. Opis istraživanja**

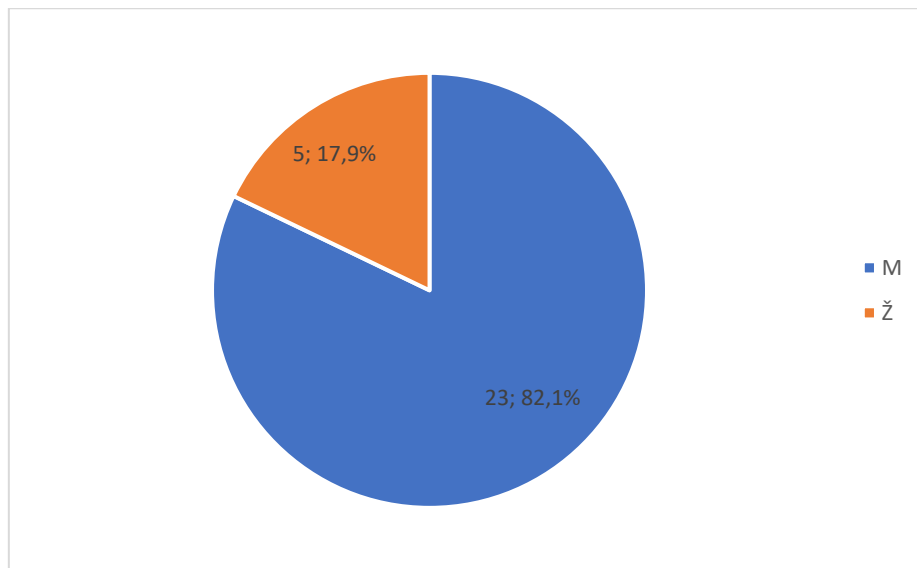
Ispitanike smo kategorizirali s obzirom na:

- 1) demografske podatke (gestacijska dob, spol i porođajna masa)
- 2) pridružene anomalije i bolesti
- 3) samostalno pražnjenje mekonija u prvih 48 sati
- 4) zadržani na neonatalogiji zbog mekonijskog ileusa ili druge gastroenterološke dijagnoze
- 5) pozitivna obiteljska anamneza
- 6) razlog prve hospitalizacije

- 7) nalaz prve irigografije
- 8) rezultat prve biopsije
- 9) dob djeteta pri potvrdnoj biopsiji
- 10) izvedena stoma prije konačnog zahvata
- 11) epizode enterokolitisa u anamnezi prije konačnog zahvata
- 12) toksični kolitis u anamnezi prije konačnog zahvata
- 13) vrsta prvog operacijskog zahvata
- 14) dobi djeteta pri prvom operacijskom zahvatu
- 15) ukupan broj operacijskih zahvata
- 16) dobi djeteta pri konačnom operacijskom zahvatu
- 17) tehnika konačnog zahvata
- 18) vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP) nakon konačnog zahvata
- 19) dani intenzivne njege nakon konačnog zahvata
- 20) broj dana provedenih na JILD-u Klinike za pedijatriju nakon konačnog zahvata
- 21) primjenu antibiotika prijeoperacijski
- 22) dani antibiotika nakon konačnog zahvata
- 23) uvođenje peroralne prehrane nakon konačnog zahvata
- 24) poslijeoperacijske komplikacije
- 25) konačni ishod

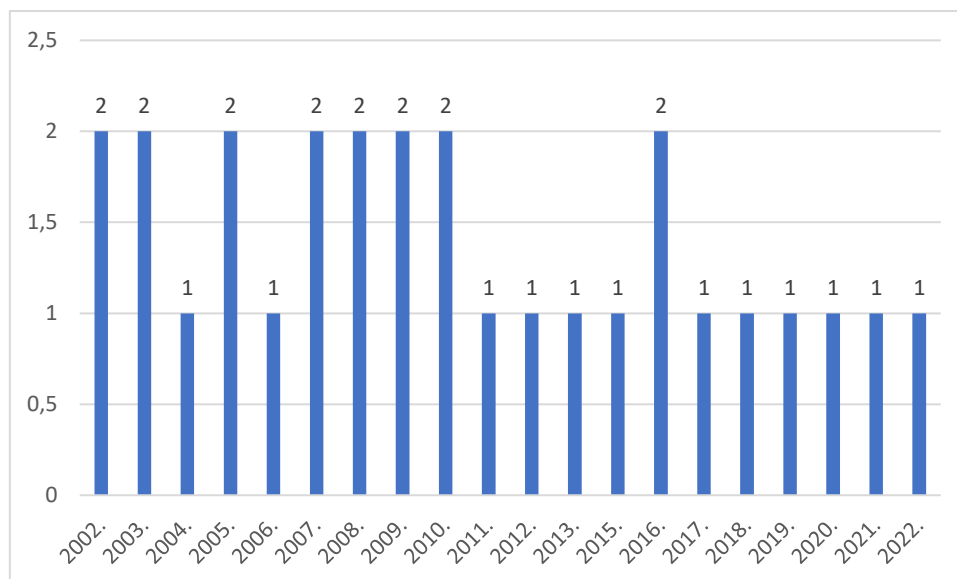
## **4. REZULTATI**

U istraživanju je uključeno 28 djece liječene zbog Hirschsprungove bolesti u KBC-u Split od 1. siječnja 2002. do 31. prosinca 2022. godine. Ispitanika ženskog spola je bilo 5 (17,9%), a muškog spola 23 (82,1%) (Slika 6).



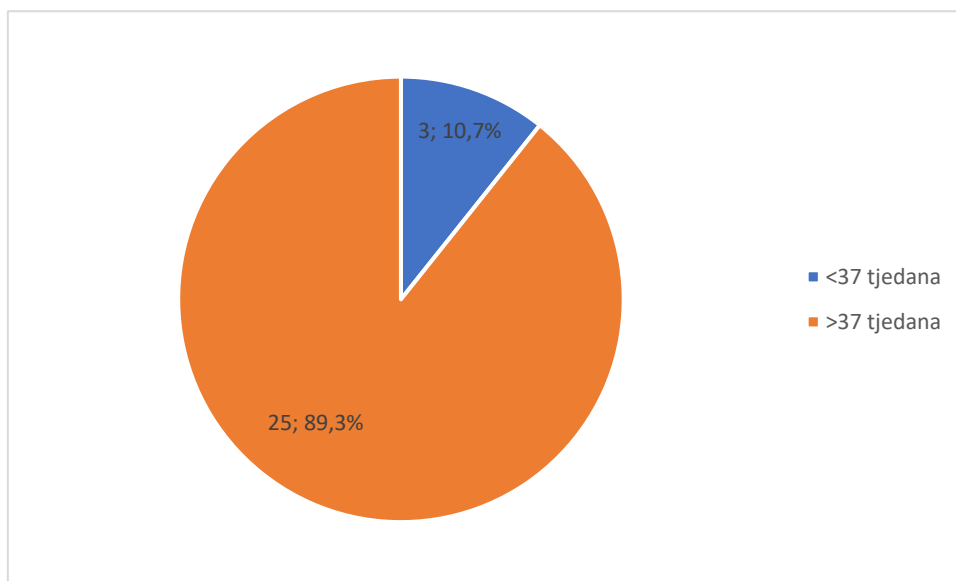
**Slika 6.** Raspodjela djece oboljele od Hirschsprungove bolesti prema spolu

Prosječan broj bolesnika oboljelih od Hirschsprungove bolesti u našoj ustanovi je 1,3 godišnje, s iznimkom 2014. godine kada nije bilo nijednog bolesnika (Slika 7).



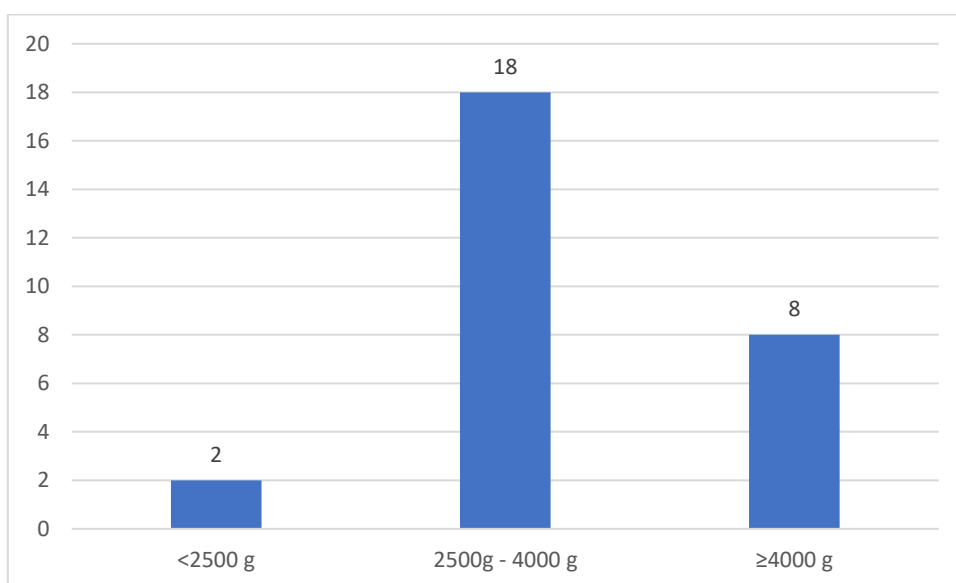
**Slika 7.** Incidencija Hirschsprungove bolesti s obzirom na godinu rođenja

Raspon gestacijske dobi djece je od 32,28 – 41,28 tjedana uz medijalnu vrijednost od 40 tjedana (interkvartilnog raspona 38,0355 – 40). Za 25 djece (89,3%) gestacijska dob bila je veća od 37 tjedana (Slika 8).



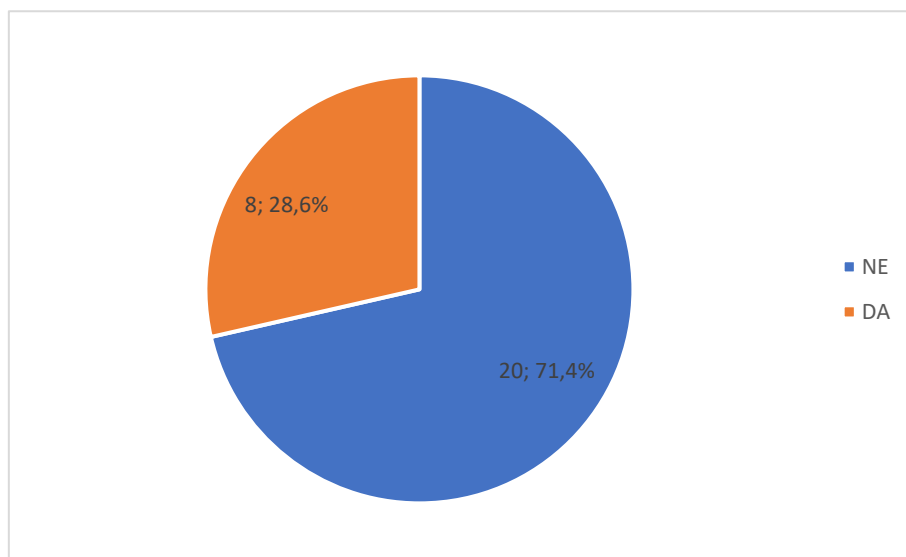
**Slika 8.** Raspodjela djece oboljele od Hirschsprungove bolesti s obzirom na gestacijsku dob

Raspon porođajne mase djece iznosio je od 1630 – 4700 grama uz medijalnu vrijednost od 3700 grama (interkvartilnog raspona 3060 – 4030 grama). Najveći broj djece, njih 18 (64,3%) imalo je porođajnu masu od 2500 do 4000 grama, 8 (28,6%) djece imalo je masu 4000 grama i veću, dok je dvoje djece (7,1%) imalo porođajnu masu manju od 2500 grama (Slika 9).



**Slika 9.** Raspodjela djece oboljele od Hirschsprungove bolesti s obzirom na porođajnu masu

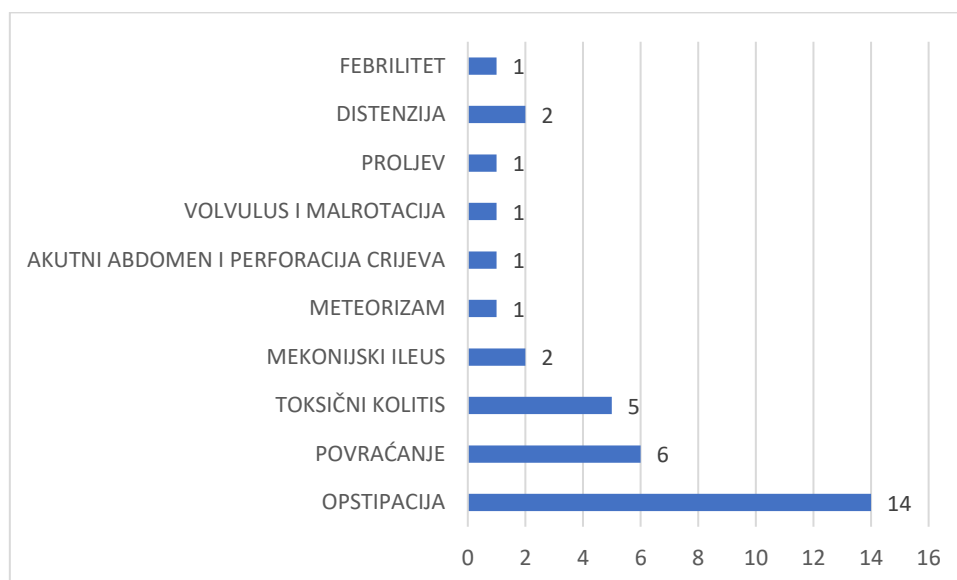
Veći broj djece, njih 20 (71,4%), nema pridružene bolesti i anomalije drugih organskih sustava. Od ukupnog broja djece, srčanu manu ima 4 djece (14,3%), neurološko stanje/sindrom ima 3 djece (10,7%), urođenu manu probavnog sustava 2 djece (7,1%), bolest/manu urogenitalnog sustava 2 djece (7,1%) te kromosopatiju 1 dijete (3,6%) (Slika 10).



**Slika 10.** Raspodjela djece oboljele od Hirschsprungove bolesti s obzirom na pridružene bolesti i anomalije drugih organskih sustava

Polovina bolesnika, njih 14 (50%) nije samostalno praznila mekonij u prvih 48 sati, 10 (35,7%) bolesnika je samostalno praznilo mekonij dok za 4 (14,3%) bolesnika podatak nije dostupan. Zbog mekonijskog ileusa ili neke druge gastroenterološke dijagnoze, na neonatologiji je zadržano 17 (60,7%) djece. Obiteljska anamneza pozitivna je za 4 (14,3%) djece.

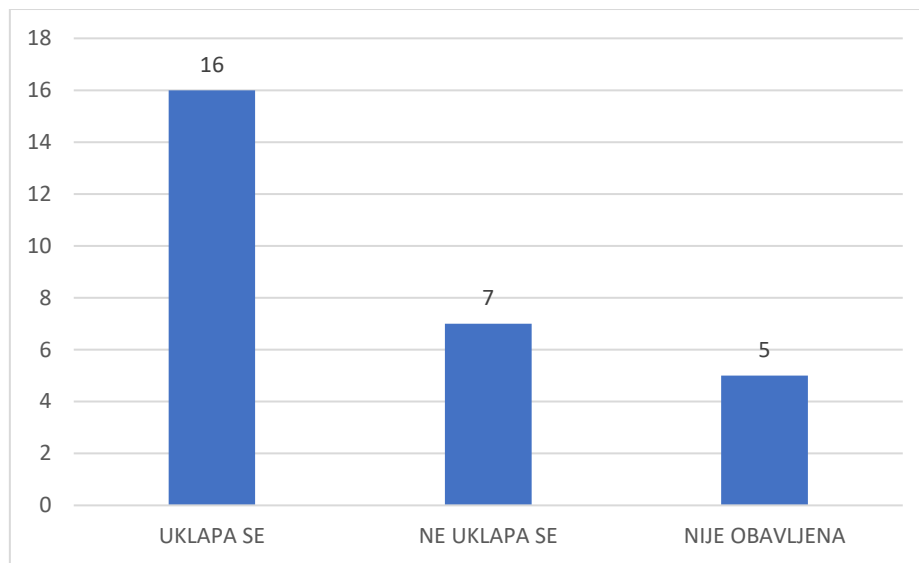
Najveći broj djece prvi put je hospitalizirano zbog opstipacije, njih 14 (50%), zbog povraćanja 6 djece (21,4%) te zbog toksičnog kolitisa 5 djece (17,9%) (Slika 11).



**Slika 11.** Raspodjela djece oboljele od Hirschsprungove bolesti s obzirom na razlog prve hospitalizacije



Za 16 (57,1%) bolesnika nalaz prve irigografije bio je sugestivan za dijagnozu, za njih 7 (25%) nije bio sugestivan, dok irigografija nije obavljena za 5 (17,9%) bolesnika (Slika 12).

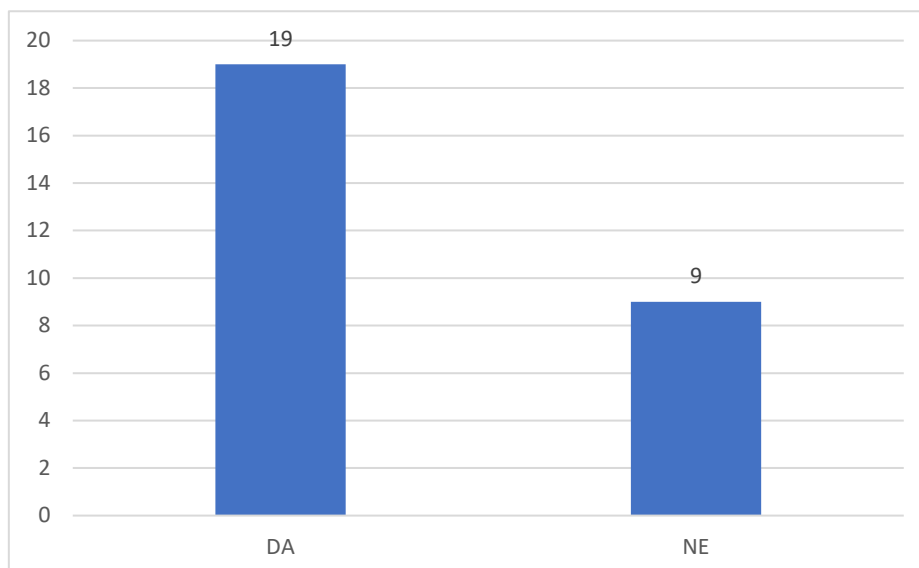


**Slika 12.** Raspodjela djece oboljele od Hirschsprungove bolesti s obzirom na nalaz prve irigografije

Prva biopsija rektuma je potvrdila dijagnozu za 26 (92,9%) bolesnika. Raspon dobi djece pri potvrdnoj biopsiji je od 0,07 – 30,5 mjeseci uz medijalnu vrijednost od 6 mjeseci (interkvartilnog raspona 2,5 – 10,5 mjeseci).

Stomu prije konačnog operacijskog zahvata imalo je 19 bolesnika (67,9%) (Slika 13).

U 11 (57,8%) bolesnika je postavljanje stome izvedeno u hitnoći usljed komplikacija primarne bolesti, dok je u preostalih 8 (42,1%) bolesnika stoma izvedena u redovnom prijemu u skupu liječenja Hirschsprungove bolesti u više aktova.



**Slika 13.** Raspodjela djece oboljele od Hirschsprungove bolesti s obzirom na postojanje stome prije konačnog zahvata

Epizode enterokolitisa u anamnezi prije konačnog zahvata imalo je 14 (50%) bolesnika. Toksični kolitis u anamnezi prije konačnog zahvata imalo je 10 (35,7%) bolesnika.

Veći broj bolesnika, njih 21 (75%) imalo je elektivan prvi operacijski zahvat u usporedbi s njih 7 (25%) kojima je učinjen hitan prvi operacijski zahvat.

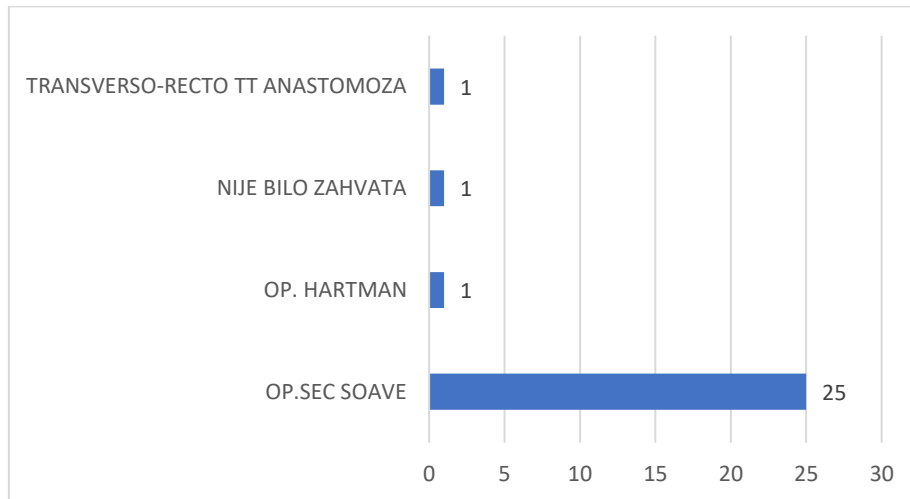
Medijan dobi djece pri prvom operacijskom zahvatu je 4 mjeseca (interkvartilnog raspona 0,67 – 8,875). Medijan vremena proteklog od rođenja do konačnog operacijskog zahvata je 14 mjeseci (interkvartilnog raspona 8 – 21). Medijan ukupnog broja operacijskih zahvata zbog osnovne bolesti je 3 (interkvartilnog raspona 2 – 4).

**Tablica 1.** Dob djece pri prvom i konačnom operacijskom zahvatu te ukupan broj operacijskih zahvata

	Medijan	Min	Max	Interkvartilni raspon
DOB DJECE PRI PRVOM OPERACIJSKOM ZAHVATU U MJESECIMA	4	0,07	24	0,67 - 8,875
VRIJEME PROTEKLO OD ROĐENJA DO KONAČNOG OPERACIJSKOG ZAHVATA U MJESECIMA	14	2,0	47,5	8 – 21
UKUPAN BROJ OPERACIJSKIH ZAHVATA ZBOG OSNOVNE BOLESTI	3	2	14	2 – 4

U najvećem broju slučajeva, njih 25 (89,3%), konačni operacijski zahvat izveden je tehnikom po Soave-u (Slika 14).

Od toga ih je 22 (88%) operirano klasičnim transabdominalnim pristupom, a 3 (12%) transanalno.



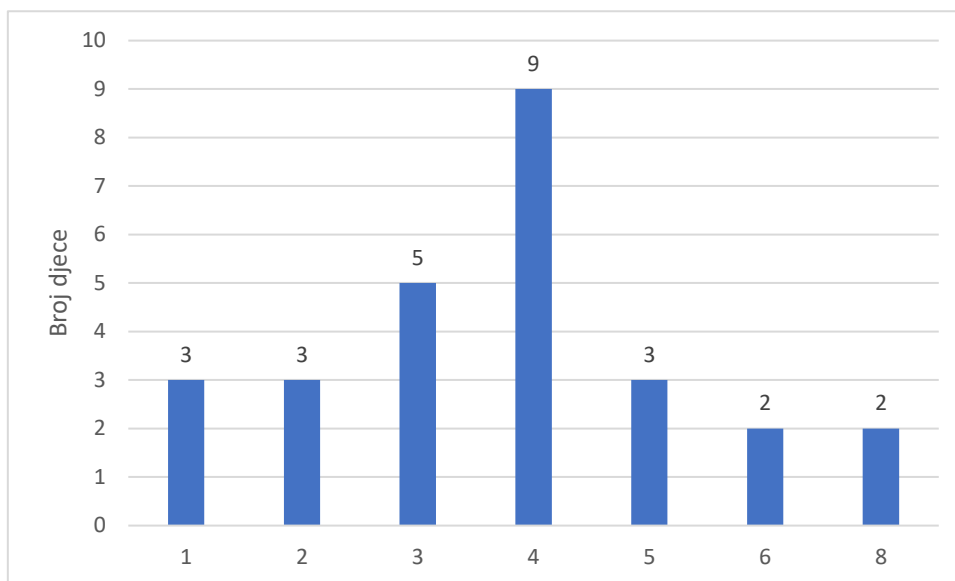
**Slika 14.** Raspodjela djece oboljele od Hirschsprungove bolesti s obzirom na tehniku konačnog zahvata

Raspon vrijednosti CRP-a nakon konačnog zahvata bio je od 0,1 – 90 uz medijalnu vrijednost 2,4 (interkvartilnog raspona 0,7 – 37,2). Raspon broja dana provedenih u JILD-u Klinike za pedijatriju nakon konačnog zahvata bio je od 0 – 7 dana uz medijalnu vrijednost 2 dana (interkvartilnog raspona 1 – 3 dana).

Raspon ukupnog broja dana intenzivne njege nakon konačnog zahvata bio je od 2 – 20 dana uz medijalnu vrijednost 5 dana (interkvartilnog raspona 4 – 8 dana). Antibiotike prije konačnog zahvata dobilo je 24 djece (85,7%), 3 djece (10,7%) antibiotike nije dobilo dok kod jednog djeteta (3,6%) nije bilo konačnog zahvata.

Raspon ukupnog broja dana antibiotika nakon konačnog zahvata bio je od 2 – 20 dana uz medijalnu vrijednost 9 dana (interkvartilnog raspona 8 – 11 dana).

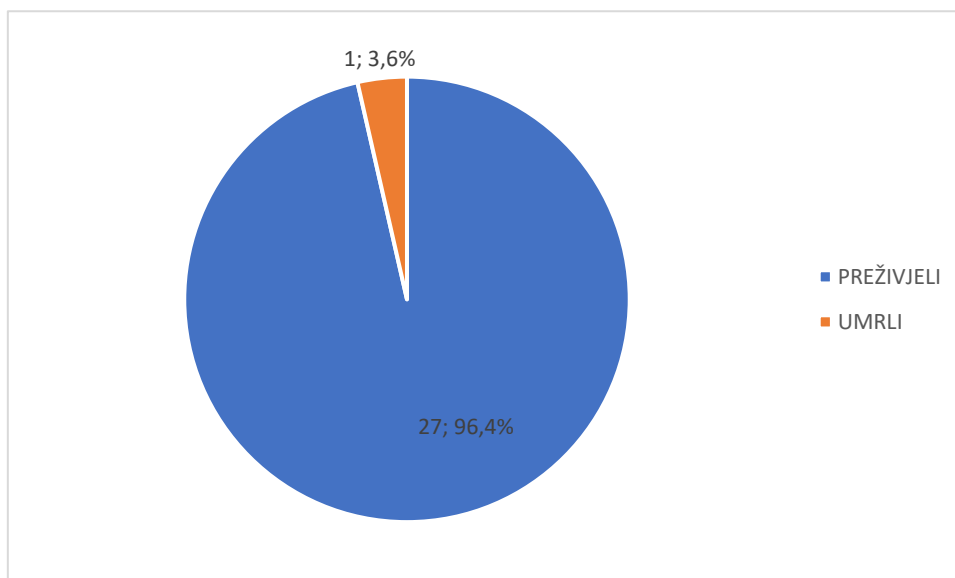
Raspon poslijeoperacijskog dana uključivanja peroralne prehrane nakon konačnog zahvata je od 1 – 8 dana uz medijalnu vrijednost od 4 dana (interkvartilnog raspona 3 – 5 dana) (Slika 15).



**Slika 15.** Raspodjela djece oboljele od Hirschsprungove bolesti s obzirom na dane uključivanja peroralne prehrane nakon konačnog zahvata

Poslijeoperacijske komplikacije smo podijelili na one koje su se javile nakon konačnog zahvata pa do otpusta i na one koje su zahtijevale ponovnu hospitalizaciju. Od 27 djece u kojih je konačni operacijski zahvat izveden u KBC-u Split u njih 22 (81,5%) nisu pronađene poslijeoperacijske komplikacije. U 3 (11,1%) ispitanika smo pronašli komplikacije u prvim danima nakon zahvata, a u preostalih 2 (7,4%) komplikacije koje su dovele do ponovne hospitalizacije. Podatak o produljenom febrilitetu i povraćanju pronađen je u 2 (7,4%) bolesnika. U 1 (3,7%) djeteta se uslijed dehiscijencije šava anastomoze razvio sterkoralni peritonitis i sepsa što je dovelo do reoperacije 6 dana nakon konačnog zahvata. Samo 2 ispitanika su zahtijevala ponovnu hospitalizaciju (4 i 5 mjeseci nakon konačnog zahvata) u svrhu uklanjanja abdominalnih priraslica. Toksični kolitis je razvilo 1 (3,7%) dijete 2 mjeseca nakon reoperacije.

Preživjelo je 27 ispitanika (96,4%). Umrlo je jedno dijete (3,6%) 21,5 mjeseci nakon konačnog zahvata, od sepse uzrokovane *Candidom parapsilosis* i komplikacija nakon višestrukih operacijskih zahvata (Slika 16)



**Slika 16.** Raspodjela djece oboljele od Hirschsprungove bolesti s obzirom na konačni ishod

Veći broj djece kod kojih je prvi operacijski zahvat bio elektivan, njih 12 (60%) imalo je konačan operacijski zahvat unutar prvih 12 mjeseci života u usporedbi sa 7 djece (100%) koji su imali hitan prvi operacijski zahvat te su svi konačan operacijski zahvat imali nakon navršenih 12 mjeseci života. Fisherovim egzaktnim testom je utvrđeno da su navedene razlike statistički značajne ( $P=0,008$ ).

**Tablica 2.** Vrijeme proteklo od rođenja do konačnog operacijskog zahvata u mjesecima prema vrsti prvog operacijskog zahvata

		VRIJEME PROTEKLO OD ROĐENJA DO KONAČNOG OPERACIJSKOG ZAHVATA U MJESECIMA		Ukupno
		≤12 mj N (%)	>12 mj N (%)	
VRSTA 1. OPERACIJSKOG ZAHVATA	<b>ELEKTIVAN</b>	12 (60)	8 (40)	20 (100)
	<b>HITAN</b>	0 (0)	7 (100)	7 (100)
	<b>Ukupno</b>	12 (44,4)	15 (55,6)	27

Od ukupno 28 djece u njih 5 (17,8%) dijagnoza je postavljena u neonatalnom periodu, a za ostalih 23 (82,1%) dijagnoza je bila postavljena kasnije.

Medijan dobi djece koja su zadržana na neonatologiji zbog mekonijskog ileusa ili neke druge gastroenterološke dijagnoze pri potvrđenoj biopsiji u mjesecima iznosi 6,5 mjeseci (interkvartilnog raspona 1,25 – 10 mjeseci) u usporedbi s medijanom dobi djece koja nisu

zadržana na neonatologiji i koji iznosi 6 mjeseci (interkvartilnog raspona 2,5 – 12 mjeseci). Mann-Whitney testom je utvrđeno da navedene razlike nisu statistički značajne ( $P=0,706$ ).

**Tablica 3.** Dob djece pri potvrđnoj biopsiji u mjesecima prema boravku na neonatologiji zbog mekonijskog ileusa ili druge gastroenterološke dijagnoze

		N	Medijan	Min	Max	Interkvartilni raspon
DOB DJECE PRI POTVRĐNOJ BIOPSIJI U MJESECIMA						
ZADRŽANI NA NEONATOLOGIJI ZBOG MEKONIJSKOG ILEUSA ILI NEKE DRUGE GASTROENTEROLOŠKE DIJAGNOZE	DA	17	6,5	0,07	19	1,25 – 10
ZADRŽANI NA NEONATOLOGIJI ZBOG MEKONIJSKOG ILEUSA ILI NEKE DRUGE GASTROENTEROLOŠKE DIJAGNOZE	NE	11	6	1	30,5	2,5 – 12

Medijan ukupnog broja dana intenzivne njege nakon konačnog zahvata u djece koja su imala stomu prije konačnog zahvata bio je 5 dana (interkvartilnog raspona 4 – 8) kao i u djece koja nisu imala stomu prije konačnog zahvata te je iznosio također 5 dana (interkvartilnog raspona 4,25 – 6,75).

Medijan ukupnog broja dana provedenih na JILD-u Klinike za pedijatriju nakon konačnog zahvata u djece koja su imala stomu prije konačnog zahvata bio je 2 dana (interkvartilnog raspona 1 – 3) u usporedbi s medijanom broja dana djece koja nisu imala stomu prije konačnog zahvata koji je iznosio 1 dan (interkvartilnog raspona 0,5 – 3). Mann-Whitney testom je utvrđeno da navedene razlike nisu statistički značajne ( $P=0,327$ ).

Medijan poslijeoperacijskog dana uključivanja peroralne prehrane nakon konačnog zahvata u djece koja su imala stomu prije konačnog zahvata bio je 4 dana (interkvartilnog raspona 3 – 5) u usporedbi s medijanom poslijeoperacijskog dana djece koja nisu imala stomu prije konačnog zahvata koji je iznosio 2,5 dana (interkvartilnog raspona 1 – 4). Mann-Whitney testom je utvrđeno da navedene razlike nisu statistički značajne ( $P=0,053$ ).

**Tablica 4.** Broj dana poslijeoperacijske intenzivne njege, broj dana boravka na JILD-u i vrijeme uključivanja peroralne prehrane nakon konačnog zahvata prema stomi prije konačnog zahvata

	STOMA PRIJE KONAČNOG ZAHVATA					
	DA			NE		
	Medijan (interkvartilni raspon)	Min	Max	Medijan (interkvartilni raspon)	Min	Max
UKUPAN BROJ DANA INTENZIVNE NJEGE NAKON KONAČNOG ZAHVATA	5 (4 – 8)	2	20	5 (4,25 – 6,75)	2	8
BROJ DANA PROVEDENIH NA JILD-U KLINIKE ZA DJEČJE BOLESTI NAKON KONAČNOG ZAHVATA	2 (1 – 3)	0	7	1 (0,5 – 3)	0	3
POSLIJEOPERACIJSKI DAN UKLJUČIVANJA PERORALNE PREHRANE NAKON KONAČNOG ZAHVATA	4 (3 – 5)	2	8	2,5 (1 – 4)	1	6

Raspon ukupnog broja operacijskih zahvata u djece u koje je prvi razlog hospitalizacije bila opstipacija iznosi 2 – 5 zahvata u usporedbi s rasponom ukupnog broja operacijskih zahvata u djece kod koje je prvi razlog hospitalizacije bio toksični kolitis ili drugi razlozi i koji iznosi 2 – 14 zahvata.

Medijan ukupnog broja operacijskih zahvata u djece u koje je prvi razlog hospitalizacije bila opstipacija iznosi 3 (interkvartilnog raspona 2 – 4) kao i u djece kod koje je prvi razlog hospitalizacije bio toksični kolitis ili drugi razlozi i koji iznosi isto 3 (interkvartilnog raspona 2 – 6).

**Tablica 5.** Ukupan broj operacijskih zahvata u djece prema prvom razlogu hospitalizacije

		<b>N</b>	<b>Medijan</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Interkvartilni raspon</b>
		UKUPAN BROJ OPERACIJSKIH ZAHVATA ZBOG OSNOVNE BOLESTI				
RAZLOG 1. HOSPITALIZACIJE ZBOG OSNOVNE BOLESTI	Opstipacija	14	3	2	5	2 – 4
	Toksični kolitis ili drugi razlozi	14	3	2	14	2 – 6

Toksični kolitis u anamnezi, a prije konačnog zahvata imalo je 34,8% muške djece u usporedbi s 40% ženske djece. Fisherovim egzaktnim testom je utvrđeno da navedene razlike nisu statistički značajne ( $P=1,000$ ). Epizode enterokolitisa u anamnezi prije konačnog zahvata imalo je 52,2% muške djece u usporedbi s 40% ženske djece. Fisherovim egzaktnim testom je utvrđeno da navedene razlike nisu statistički značajne ( $P=1,000$ ).

Medijan gestacijske dobi djece koja su imala toksični kolitis u anamnezi prije konačnog zahvata bio je 40 tjedana (interkvartilnog raspona 39,9 – 40,1) dok je medijan gestacijske dobi djece koja nisu imala toksični kolitis iznosio 39,4 tjedana (interkvartilnog raspona 37,7 – 40). Mann-Whitney testom je utvrđeno da navedene razlike nisu statistički značajne ( $P=0,125$ ). Medijan gestacijske dobi djece koja su imala epizode enterokolitisa u anamnezi prije konačnog zahvata bio je 40 tjedana (interkvartilnog raspona 39,1 – 40) dok je medijan gestacijske dobi djece koja nisu imala epizode enterokolitisa iznosio 39,6 tjedana (interkvartilnog raspona 37,7 – 40,1). Mann-Whitney testom je utvrđeno da navedene razlike nisu statistički značajne ( $P=0,570$ ).

Medijan porođajne mase djece koja su imala toksični kolitis u anamnezi prije konačnog zahvata bio je 3805 grama (interkvartilnog raspona 3450 – 4362,5) dok je medijan porođajne mase djece koja nisu imala toksični kolitis iznosio 3425 grama (interkvartilnog raspona 2767,5 – 3897,5). Mann-Whitney testom je utvrđeno da navedene razlike nisu statistički značajne ( $P=0,113$ ). Medijan porođajne mase djece koja su imala epizode enterokolitisa u anamnezi prije konačnog zahvata bio je 3700 grama (interkvartilnog raspona 3135 – 4020) dok je medijan porođajne mase djece koja nisu imala epizode enterokolitisa iznosio 3575 grama (interkvartilnog raspona



2767,5 – 4055). Mann-Whitney testom je utvrđeno da navedene razlike nisu statistički značajne (P=0,713).

**Tablica 7.** Pojavnost toksičnog kolitisa i enterokolitisa u sklopu Hirschsprungove bolesti prije konačnog zahvata prema spolu, gestacijskoj dobi i porođajnoj masi

		TOKSIČNI KOLITIS U ANAMNEZI PRIJE KONAČNOG ZAHVATA		EPIZODE ENTEROKOLITISA U ANAMNEZI PRIJE KONAČNOG ZAHVATA	
		DA N (%)	NE N (%)	DA N (%)	NE N (%)
<b>SPOL</b>	<b>M</b>	8 (34,8)	15 (65,2)	12 (52,2)	11 (47,8)
	<b>Ž</b>	2 (40)	3 (60)	2 (40)	3 (60)
		<b>Medijan (interkvartilni raspon)</b>	<b>Medijan (interkvartilni raspon)</b>	<b>Medijan (interkvartilni raspon)</b>	<b>Medijan (interkvartilni raspon)</b>
<b>GESTACIJSKA DOB</b>		40 (39,857 – 40,107)	39,357 (37,678 – 40)	40 (39,071 – 40)	39,571 (37,678 – 40,143)
<b>POROĐAJNA MASA</b>		3805 (3450 – 4362,5)	3425 (2767,5 – 3897,5)	3700 (3135 – 4020)	3575 (2767,5 – 4055)

## **5. RASPRAVA**

Procjenjuje se da je incidencija Hirschsprungove bolesti oko 1/5000 živorođene djece, no ta brojka može varirati s obzirom na regionalne i rasne razlike (1, 8, 9, 11, 12).

U istraživanju koje su proveli Russell i suradnici nađeno je da je 79% muških ispitanika (52), a u istraživanju koje je provela Evelyn L. Goldberg bilo je 82% muških ispitanika (53) s Hirschsprungovom bolešću. U našoj studiji također je veći broj muških ispitanika. Od ukupno 28, njih 23 (82,1%) muškog je spola.

Gestacijske dobi iznad 37 tjedana bilo je 25 (89,3%) ispitanika, dok je samo troje djece bilo gestacijske dobi ispod 37 tjedana (10,7%). Slične rezultate nalazimo i u istraživanju Baxter i Bhatije, čiji je uzorak uključivao 129 ispitanika, od kojih je 105 (81%) bilo terminski rođene djece (>37 tj.), a 24 (19%) nedonoščadi (54).

Uspoređujući medijan porođajne mase, u našem istraživanju medijan je iznosio 3700 g (raspon, 1630 – 4700 g), a primjerice, u istraživanju Bradnock i sur., medijan porođajne mase bio je nešto niži. Iznosio je 3400 g (raspon, 1000 – 4900 g) (55).

Od ukupno 28 ispitanika, njih 20 (71,4%) nije imalo pridruženih urođenih anomalija ili kromosomopatija. Navedeni rezultati poklapaju se s rezultatima istraživanja Amiela i sur. U njemu je bez pridruženih dijagnoza bilo 70% ispitanika (9). Slične rezultate imamo i u istraživanju koje su proveli Slavikova i sur., u kojem je bilo 73,9% ispitanika bez pridruženih dijagnoza (56). U našem istraživanju srčanu manu ima četvero djece (14,3%), neurološko stanje/sindrom ima troje djece (10,7%), drugu urođenu manu probavnog sustava dvoje djece (7,1%), bolest/manu urogenitalnog sustava dvoje djece (7,1%) te kromosomopatiju (Sy. Down) jedno dijete (3,6%). Usporedno, u istraživanju Slavikove i sur. bilo je 5,3% djece s urođenim srčanim manama, 10% djece s neurološkim defektima, 6,1% s dodatnom gastroenterološkom dijagnozom, 12,3% djece s pridruženim urogenitalnim defektom i 3,8% djece sa Sy. Down (56).

Sumnju na HSCR trebao bi pobuditi izostanak prolaska mekonija unutar prvih 24 - 48 sati života (15, 57). Iz rezultata dobivenih tijekom ovog istraživanja, 14 (50%) bolesnika nije samostalno praznilo mekonij u rasponu 24 – 48 sati, dok je 10 (35,7%) bolesnika samostalno praznilo mekonij. Za četiri (14,3%) bolesnika podatak nije dostupan (manjak dokumentacije). U radu koji su objavili Klein i sur., na uzorku od 26 djece, njih 15 (58%) imalo je samostalno pražnjenje mekonija unutar prvih 48 sati (58).

Pozitivnu obiteljsku anamnezu imala su četiri ispitanika (14,3%), a vrijedi i naglasiti da su četiri bolesnika, odnosno po dvoje djece iz dvije različite obitelji, dio ovog istraživanja. Sličan rezultat navode i Klein i sur. u svom istraživanju koje je uključivalo 26 djece od kojih je troje (12%) imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu (58).

U istraživanju Hailemariam i sur., navodi se podatak da je 71% ispitanika imalo konstipaciju kao vodeći simptom kliničke prezentacije bolesti, popraćenu abdominalnom distenzijom u 65% slučajeva. Povraćanje je, kao dio kliničke prezentacije bolesti, bilo prisutno kod samo 8% ispitanika (59). U našem istraživanju uzeli smo u obzir onaj vodeći simptom bolesti koji je doveo do hospitalizacije djeteta, kada je po prvi put postavljena sumnja na Hirschsprungovu bolest. S obzirom na navedeno, u našem istraživanju u najvećeg broja djece, njih 14 (50%), vodeći razlog prve hospitalizacije je bila opstipacija. Razlika u navedenim rezultatima vjerojatno proizlazi iz manjeg broja ispitanika ovog istraživanja, ali i iz činjenice da se određeni broj djece prvi put prezentirao hitnim kirurškim zbivanjem ili toksičnim kolitisom.

Kad klinička slika kod djeteta sugerira na moguću dijagnozu Hirschsprungove bolesti potrebno je provesti daljnje dijagnostičke pretrage, primarno irigografiju. U našem istraživanju, lažno negativnih rezultata irigografije bilo je 25%. U drugim dostupnim istraživanjima irigografija se ispostavila pouzdanom uz osjetljivost 76 – 79,6%, dok je u ovom istraživanju osjetljivost iznosila 57,1% (59, 60). Vrijedi napomenuti da u novorođenčadi i bolesnika sa S-HSCR, uobičajeni radiološki znakovi vidljivi kod aganglionoze, mogu izostati dajući lažno negativne rezultate (60).

Postavljanje dijagnoze temelji se na rezultatu patohistološke analize koji, ako je potvrđan, ukazuje na agangliozu u uzetom uzorku (10). U ovom istraživanju podrazumijeva se da su svi ispitanici imali potvrđan patohistološki nalaz koji je ukazivao na HSCR. Također, iako se u literaturi navodi sukcijska biopsija kao zlatni standard, svoj djeci liječenoj u KBC-u Split učinjena je biopsija pune debljine stražnje stijenke rektuma koja je za 26 (92,9%) djece dala potvrđan rezultat u prvoj biospiji. U istraživanju Vervloeta i sur. 95,5% rezultata prve biospije navedenom metodom dalo je potvrđan rezultat (61).

HAEC je stanje crijevne upale koju karakterizira vrućica, distenzija trbuha, proljevi i sepsa (62). U ovom istraživanju utvrđeno je da je 14 (50%) bolesnika imalo barem jednu epizodu enterokolitisa u anamnezi prije konačnog zahvata. U radu Elhalabya i sur. incidencija prijeoperacijskog HAEC-a iznosila je 12,5% (63). Incidenciju prijeoperacijskog enterokolitisa,

sličnu našim rezultatima, nalazimo u istraživanju Menezes-a, a iznosi 58%. Carneiro i sur. u svom istraživanju navode da ženska djeca imaju veći rizik od razvoja enterokolitisa (64), dok u našem istraživanju nije utvrđena statistički značajno veća pojavnost enterokolitisa u ženske djece.

U svom najtežem obliku HAEC, u kombinaciji s velikom dilatacijom kolona i izraženom toksemijom, naziva se toksični megakolon (65). Suita i sur. u svom istraživanju navode kako se radi o relativno rijetkom, ali i potencijalno fatalnom stanju koje se može javiti u sklopu Hirschsprungove bolesti. Uzevši u obzir da su u svom istraživanju, koje je uključivalo 162 bolesnika, opisali samo jedno dijete s kliničkim znakovima toksičnog megakolona, incidencija je bila 0,6% (66). O rijetkosti toksičnog megakolona govore i Garg i Khasanov, u svojim prikazima slučajeva djece s toksičnim megakolonom (65, 67). Uspoređujući naše rezultate nailazimo na značajne razlike u incidenciji toksičnog kolitisa, odnosno toksičnog megakolona, koje nadilaze pojam rijetkosti o kojoj pišu navedeni autori. U ovom istraživanju 10 (36%) bolesnika imalo je toksični kolitis u anamnezi prije konačnog zahvata, a od ukupnog broja bolesnika u 5 (17,9%) njih toksični kolitis se navodi kao razlog prve hospitalizacije zbog Hirschsprungove bolesti.

U istraživanju Guðmundsdóttir, medijan dobi postavljanja dijagnoze je bio 166 (raspon, 5 - 623) dana (68), dok je u istraživanju Gunadija i sur. medijan dobi postavljanja dijagnoze bio 10 (raspon, 1 - 39) mjeseci (69). U ovom istraživanju medijan dobi pri postavljanju dijagnoze podijelili smo u dvije skupine ovisno o tome jesu li djeca bila zadržana na Odjelu neonatologije zbog mekonijskog ileusa ili drugih gastroenteroloških dijagnoza. Medijan dobi postavljanja dijagnoze u prvoj skupini bolesnika zadržanih na Odjelu neonatologije bio je 6,5 (raspon, 1,25 – 10) mjeseci dok je u drugoj skupini medijan dobi iznosio 6 (raspon, 2,5 - 12) mjeseci. Medijan dobi djece pri konačnom zahvatu u ovom istraživanju iznosi 14 (raspon, 8 – 21) mjeseci. Sličnu vrijednost nalazimo i u radu Gunadija i sur. u kojem je medijan dobi djece pri konačnom zahvatu iznosi 17 (raspon, 7 – 47) mjeseci (69).

Tradicionalni način liječenja uključivao je izvedbu operacijskog zahvata u više aktova, u kojem je prvi akt bio izvesti kolostomu kako bi se omogućila dekompresija proksimalnog dilatiranog crijeva, a drugi akt za definitivno zbrinjavanje zahvaćenog crijeva. Noviji pristup u liječenju Hirschsprungove bolesti uključuje samo primarno učinjen definitivni zahvat (70). U ovom istraživanju 19 (67,9%) bolesnika imalo je stomu prije definitivnog zahvata. U radu

Damkjæra i sur. medijan broja operacijskih zahvata u bolesnika bio je 3,5 ( raspon, 3,1 – 3,9) (70). U ovom radu ta vrijednost je slična te medijan iznosi 3 (raspon, 2 – 4) operacijska zahvata.

Langer u svom radu navodi da ne postoji prospektivno istraživanje o superiornosti jedne tehnike nad drugom te da se sve tri metode (Swenson, Duhamel i Soave) koriste diljem svijeta i imaju slične rezultate u dugogodišnjim istraživanjima (71). U našem istraživanju od 28 djece, njih 25 (89,3%) operirano je tehnikom po Soave-u. Od 25 ispitanika operiranih po Soave-u, njih 22 (88%) je operirano klasičnim kirurškim pristupom (laparotomija), a tri (12%) ispitanika transanalno.

Sve poslijeoperacijske komplikacije, u našem radu, dogodile su se u djece koja su liječena operacijskom tehnikom po Soave-u, transabdominalnim pristupom. U radu Askarpoura i sur. enterokolitis se navodi kao najučestalija poslijeoperacijska komplikacija (15%), dok u našem istraživanju nema slučajeva poslijeoperacijskog enterokolitisa, s iznimkom jednog (3,7%) djeteta s toksičnim kolitisom. Uspoređujući incidenciju curenja anastomoze, nailazi se na sličan podatak kao i u našem radu, a iznosi 3,7% (72). Incidencija sepse nakon konačnog zahvata u ovom istraživanju je značajno niža (3,7%) u usporedbi s 11,56% u radu Wanga i sur. (73).

Od ukupno 28 djece, jedno (3,6%) dijete je umrlo 21 mjesec nakon konačnog zahvata, od sepse uzrokovane *Candidom parapsilosis* te komplikacija višestrukih operacijskih zahvata. Za usporedbu, u istraživanju koje su proveli Pini Prato i sur., ukupna stopa smrtnosti je iznosila 2,56%, a smrtnost djece poslijeoperacijski iznosila je 0,6% (73).

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Prva limitacija odnosi se na činjenicu da mali broj ispitanika jer je uključen samo jedan centar, a drugo leži u činjenici da je istraživanje provedeno retrospektivnom analizom te nismo mogli kontrolirati proces prikupljanja podataka. Također, zbog nepotpune medicinske dokumentacije, u istraživanju nismo mogli uzeti u obzir neke varijable koje bi mogle utjecati na rezultate. Za bolji uvid u stanje djece s Hirschsprungovom bolesti trebalo bi provesti multicentrično istraživanje uz mogućnost analiziranja i kasnih ishoda liječenja te kvalitete života bolesnika. Važno bi bilo imati registar djece s Hirschsprungovom bolesti sa svim relevantnim podacima uz mogućnost usporedbe ishoda liječenja pojedinih centara u Hrvatskoj.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Kliničke značajke, način liječenja i ishod bolesnika s Hirschsprungovom bolesti liječenih u KBC-u Split u skladu su s podacima iz dostupne medicinske literature.
2. Djeca u koje je prvi operacijski zahvat bio elektivan statistički značajno češće imaju konačan zahvat u prvih 12 mjeseci života.
3. Mekonijski ileus ili druge gastroenterološke dijagnoze postavljene u perinatalnom razdoblju nemaju statistički značajan utjecaj na ranije postavljanje dijagnoze Hirschsprungove bolesti.
4. Razlog prve hospitalizacije nema statistički značajan utjecaj na ukupan broj operacijskih zahvata.
5. Djeca liječena operacijski u jednom aktu nemaju statistički značajno kraći boravak u Jedinici intenzivnog liječenja djece i u Jedinici intenzivne njege te ranije uvedenu peroralnu prehranu.
6. Spol, gestacijska dob i porođajna masa nemaju utjecaj na pojavnost enterokolitisa i toksičnog kolitisa prije konačnog zahvata.



## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Holschneider AM, Puri P. Hirschsprung's disease and allied disorders. 3. izdanje. Berlin: Springer-Verlag; 2008. 13-370 str.
2. Sadler TW. Langman's medical embryology. 13. izdanje. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2015. 407 str.
3. Almumtin A. Questioning the failure of neural crest cell migration theory in Hirschsprung's disease: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2021;79:243–7.
4. Mescher AL, Junqueira LCU. Junqueira's basic histology: text and atlas. 13. izdanje. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2013. 544 str.
5. Fanghaenel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyerova anatomija čovjeka. 1. hrvatsko izdanje. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga; 2009. 996-1001 str.
6. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12. izdanje. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2011. 1091 str.
7. Klein M, Varga I. Hirschsprung's Disease-Recent Understanding of Embryonic Aspects, Etiopathogenesis and Future Treatment Avenues. *Med Kaunas Lith.* 2020;56:611.
8. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. 20. izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 1806-12 str.
9. Amiel J, Lyonnet S. Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review. *J Med Genet.* 2001;38:729–39.
10. Lotfollahzadeh S, Taherian M, Anand S. Hirschsprung Disease. 1. izdanje. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2023. 1-4 str.
11. Orr JD, Scobie WG. Presentation and incidence of Hirschsprung's disease. *Br Med J Clin Res Ed.* 1983;287:1671.
12. Spouge D, Baird PA. Hirschsprung disease in a large birth cohort. *Teratology.* 1985;32:171–7.
13. Henderson D, Zimmer J, Nakamura H, Puri P. Hirschsprung's disease in twins: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2017;33:855–9.
14. Grosfeld JL. Pediatric surgery. 6. izdanje. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2006. 1514-50 str.
15. Whitehouse FR, Kernohan JW. Myenteric plexus in congenital megacolon; study of 11 cases. *Arch Intern Med Chic Ill* 1908. 1948;82:75–111.
16. Zuelzer WW, Wilson JL. Functional intestinal obstruction on a congenital neurogenic basis in infancy. *Am J Dis Child* 1911. 1948;75:40–64.
17. Swenson O. How the cause and cure of Hirschsprung's disease were discovered. *J Pediatr Surg.* 1999;34:1580–1.

18. Swenson O. Partial Internal Sphincterectomy in the Treatment of Hirschsprung's Disease. *Ann Surg.* 1964;160:540–50.
19. Swenson O, Bill AH. Resection of rectum and rectosigmoid with preservation of the sphincter for benign spastic lesions producing megacolon; an experimental study. *Surgery.* 1948;24:212–20.
20. Badner JA, Sieber WK, Garver KL, Chakravarti A. A genetic study of Hirschsprung disease. *Am J Hum Genet.* 1990;46:568–80.
21. Chakravarti A, Lyonnet S. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8. izdanje. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. 161-69 str.
22. Pelet A, Geneste O, Edery P, Pasini A, Chappuis S, Atti T i sur. Various mechanisms cause RET-mediated signaling defects in Hirschsprung's disease. *J Clin Invest.* 1998;101:1415–23.
23. Pasini B, Borrello MG, Greco A, Bongarzone I, Luo Y, Mondellini P i sur. Loss of function effect of RET mutations causing Hirschsprung disease. *Nat Genet.* 1995;10:35–40.
24. Carlomagno F, De Vita G, Berlingieri MT, de Franciscis V, Melillo RM, Colantuoni V i sur. Molecular heterogeneity of RET loss of function in Hirschsprung's disease. *EMBO J.* 1996;15:2717–25.
25. Hwang S, Kapur RP. Advances and Pitfalls in the Diagnosis of Hirschsprung Disease. *Surg Pathol Clin.* 2020;13:567–79.
26. Watanabe Y, Ito T, Harada T, Kobayashi S, Ozaki T, Nimura Y. Spatial distribution and pattern of extrinsic nerve strands in the aganglionic segment of congenital aganglionosis: stereoscopic analysis in spotting lethal rats. *J Pediatr Surg.* 1995;30:1471–6.
27. Sato A, Yamamoto M, Imamura K, Kashiki Y, Kunieda T, Sakata K. Pathophysiology of aganglionic colon and anorectum: an experimental study on aganglionosis produced by a new method in the rat. *J Pediatr Surg.* 1978;13:399–435.
28. Garrett JR, Howard ER, Nixon HH. Autonomic nerves in rectum and colon in Hirschsprung's disease. A cholinesterase and catecholamine histochemical study. *Arch Dis Child.* 1969;44:406–17.
29. Kusafuka T, Puri P. Altered mRNA expression of the neuronal nitric oxide synthase gene in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1997;32:1054–8.
30. Bealer JF, Natuzzi ES, Flake AW, Adzick NS, Harrison MR. Effect of nitric oxide on the colonic smooth muscle of patients with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1994;29:1025–9.
31. Vanderwinden JM, Rumessen JJ, Liu H, Descamps D, De Laet MH, Vanderhaeghen JJ. Interstitial cells of Cajal in human colon and in Hirschsprung's disease. *Gastroenterology.* 1996;111:901–10.

32. Yamataka A, Kato Y, Tibboel D, Murata Y, Sueyoshi N, Fujimoto T i sur. A lack of intestinal pacemaker (c-kit) in aganglionic bowel of patients with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1995;30:441–4.
33. Rolle U, Piotrowska AP, Nemeth L, Puri P. Altered distribution of interstitial cells of Cajal in Hirschsprung disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:928–33.
34. Newman CJ, Laurini RN, Lesbros Y, Reinberg O, Meyrat BJ. Interstitial cells of Cajal are normally distributed in both ganglionated and aganglionic bowel in Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 2003;19:662–8.
35. Dasgupta R, Langer JC. Hirschsprung disease. *Curr Probl Surg.* 2004;41:942–88.
36. Singh SJ, Croaker GDH, Manglick P, Wong CL, Athanasakos H, Elliott E i sur. Hirschsprung's disease: the Australian Paediatric Surveillance Unit's experience. *Pediatr Surg Int.* 2003;19:247–50.
37. Heuckeroth RO. Hirschsprung disease - integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:152–67.
38. Martucciello G. Hirschsprung's disease, one of the most difficult diagnoses in pediatric surgery: a review of the problems from clinical practice to the bench. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir.* 2008;18:140–9.
39. Frongia G, Günther P, Schenk JP, Strube K, Kessler M, Mehrabi A i sur. Contrast Enema for Hirschsprung Disease Investigation: Diagnostic Accuracy and Validity for Subsequent Diagnostic and Surgical Planning. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir.* 2016;26:207–14.
40. Smith C, Ambartsumyan L, Kapur RP. Surgery, Surgical Pathology, and Postoperative Management of Patients With Hirschsprung Disease. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* 2020;23:23–39.
41. Kleinhaus S, Boley SJ, Sheran M, Sieber WK. Hirschsprung's disease -- a survey of the members of the Surgical Section of the American Academy of Pediatrics. *J Pediatr Surg.* 1979;14:588–97.
42. Sherman JO, Snyder ME, Weitzman JJ, Jona JZ, Gillis DA, O'Donnell B i sur. A 40-year multinational retrospective study of 880 Swenson procedures. *J Pediatr Surg.* 1989;24:833–8.
43. Soave F. A new surgical technique for treatment of Hirschsprung's disease. *Surgery.* 1964;56:1007–14.
44. Boley SJ, Lafer DJ, Kleinhaus S, Cohn BD, Mestel AL, Kottmeier PK. Endorectal pull-through procedure for Hirschsprung's disease with and without primary anastomosis. *J Pediatr Surg.* 1968;3:258–62.
45. Wang JS, Lee HC, Huang FY, Chang PY, Sheu JC. Unexpected mortality in pediatric patients with postoperative Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 2004;20:525–8.

46. Bing X, Sun C, Wang Z, Su Y, Sun H, Wang L i sur. Transanal pullthrough Soave and Swenson techniques for pediatric patients with Hirschsprung disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6209.
47. Duhamel B. A new operation for the treatment of Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child*. 1960;35:38–9.
48. Bourdelat D, Vrsansky P, Pagès R, Duhamel B. Duhamel operation 40 years after: a multicentric study. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir*. 1997;7:70–6.
49. Huddart SN. Hirschsprung's disease: present UK practice. *Ann R Coll Surg Engl*. 1998;80:46–8.
50. Keckler SJ, Yang JC, Fraser JD, Aguayo P, Ostlie DJ, Holcomb GW i sur. Contemporary practice patterns in the surgical management of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 2009;44:1257–60.
51. Langer JC, Levitt MA. Hirschsprung Disease. *Curr Treat Options Pediatr*. 2020;6:128–39.
52. Russell MB, Russell CA, Niebuhr E. An epidemiological study of Hirschsprung's disease and additional anomalies. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1994;83:68–71.
53. Goldberg EL. An epidemiological study of Hirschsprung's disease. *Int J Epidemiol*. 1984;13:479–85.
54. Baxter KJ, Bhatia AM. Hirschsprung's disease in the preterm infant: implications for diagnosis and outcome. *Am Surg*. 2013;79:734–8.
55. Bradnock TJ, Knight M, Kenny S, Nair M, Walker GM, British Association of Paediatric Surgeons Congenital Anomalies Surveillance System. Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: incidence and anomalies. *Arch Dis Child*. 2017;102:722–7.
56. Slavikova T, Zabojsnikova L, Babala J, Varga I. An embryological point of view on associated congenital anomalies of children with Hirschsprung disease. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116:640–7.
57. Frykman PK, Short SS. Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21:328–35.
58. Klein MD, Coran AG, Wesley JR, Drongowski RA. Hirschsprung's disease in the newborn. *J Pediatr Surg*. 1984;19:370–4.
59. Hailemariam T, Bekele AK, Manyazewal T, Solomon DZ, Gorfu Y, Shiwarega Z i sur. Diagnostic accuracy of barium enema versus full-thickness rectal biopsy in children with clinically suspected Hirschsprung's disease: A comparative cross-sectional study. *Health Sci Rep*. 2024;7:e1798.
60. De Lorijn F, Reitsma JB, Voskuil WP, Aronson DC, Ten Kate FJ, Smets AMJB i sur. Diagnosis of Hirschsprung's Disease: A Prospective, Comparative Accuracy Study of Common Tests. *J Pediatr*. 2005;146:787–92.

61. Vervloet G, De Backer A, Heyman S, Leyman P, Van Cauwenberge S, Vanderlinden K i sur. Rectal Biopsy for Hirschsprung's Disease: A Multicentre Study Involving Biopsy Technique, Pathology and Complications. *Child Basel Switz.* 2023;10:1488.
62. Pastor AC, Osman F, Teitelbaum DH, Caty MG, Langer JC. Development of a standardized definition for Hirschsprung's-associated enterocolitis: a Delphi analysis. *J Pediatr Surg.* 2009;44:251–6.
63. Elhalaby EA, Coran AG, Blane CE, Hirschl RB, Teitelbaum DH. Enterocolitis associated with Hirschsprung's disease: A clinical-radiological characterization based on 168 patients. *J Pediatr Surg.* 1995;30:76–83.
64. Carneiro PMR, Brereton RJ, Drake DP, Kiely EM, Spitz L, Turnock R. Enterocolitis in Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 1992;7:356-60
65. Garg SR. Fatal Toxic Megacolon in a Child of Hirschsprung Disease. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:3-5
66. Suita S, Sakaguchi T, Arima T, Taguchi T, Yamanaka K. Toxic megacolon in Hirschsprung's disease is still potentially fatal. *Pediatr Surg Int.* 1994;9:433–5.
67. Khasanov R, Schaible T, Wessel LM, Hagl CI. The Surgical Treatment of Toxic Megacolon in Hirschsprung Disease. *Pediatr Emerg Care.* 2016;32:785–8.
68. Guðmundsdóttir ES, Bjarnason G, Magnússon J. Hirschsprung' disease in Iceland 1969-1998. *Laeknabladid.* 2001;87:987–9.
69. Gunadi, Monica Carissa T, Stevie, Daulay EF, Yulianda D, Iskandar K i sur. Long-term functional outcomes of patients with Hirschsprung disease following pull-through. *BMC Pediatr.* 2022;22:246.
70. Damkjær M, Tan J, Morris JK, Loane M, Given J, Cavero-Carbonell C i sur. Children with Hirschsprung's disease have high morbidity in the first 5 years of life. *Birth Defects Res.* 2024;116:e2338.
71. Langer JC. Surgical approach to Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg.* 2022;31:151-56.
72. Askarpour S, Peyvasteh M, Imanipour MH, Javaherizadeh H, Hesam S. Complications after transabdominal Soave's procedure in children with Hirschsprung's disease. *ABCD Arq Bras Cir Dig São Paulo.* 2019;32:e1421.
73. Pini Prato A, Rossi V, Avanzini S, Mattioli G, Disma N, Jasonni V. Hirschsprung's disease: what about mortality? *Pediatr Surg Int.* 2011;27:473–8.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je analizirati demografske, epidemiološke, antropometrijske, kliničke i dijagnostičke karakteristike te ishode liječenja djece oboljele od Hirschsprungove bolesti liječene u KBC-u Split u periodu od 2002. do 2022.

**Materijali i metode:** Istraživanje je provedeno na 28 djece s Hirschsprungovom bolesti koja su liječena u KBC-u Split u razdoblju od 1. siječnja 2002. do 31. prosinca 2022.

**Rezultati:** 23 (82,1%) ispitanika muškog je spola od ukupno 28 djece s dijagnozom Hirschsprungove bolesti. Medijan gestacijske dobi je bio 40 tjedana, a porođajne mase 3700 grama. Polovina bolesnika, njih 14 (50%) nisu samostalno praznili mekonij u prvih 48 sati života. Najveći broj djece prvi put je hospitalizirano zbog opstipacije, njih 14 (50%). Za 16 (57,1%) bolesnika nalaz prve irigografije se uklapa u dijagnozu Hirschsprungove bolesti. Prva biopsija rektuma je potvrdila dijagnozu za 26 (92,9%) bolesnika. Medijan dobi djece pri potvrdnoj biopsiji bio je 6 mjeseci. Stomu prije konačnog operacijskog zahvata imalo je 19 bolesnika (67,9%). Epizodu eneterokolitisa u anamnezi prije konačnog zahvata imalo je 14 (50%) bolesnika. Toksični kolitis u anamnezi prije konačnog zahvata imalo je 10 (36%) bolesnika. Veći broj bolesnika, njih 21 (75%) imalo je elektivan prvi operacijski zahvat u usporedbi s njih 7 (25%) kojima je učinjen hitan prvi operacijski zahvat. Medijan ukupnog broja operacijskih zahvata zbog osnovne bolesti je 3. Medijan vremena proteklog od rođenja do konačnog operacijskog zahvata je 14 mjeseci. U najvećem broju slučajeva, njih 25 (89,3%), konačni zahvat izveden je operacijskom tehnikom po Soave-u. Medijan ukupnog broja dana intenzivne njege nakon konačnog zahvata bio je 5 dana, dok je u JILD-u bio 2 dana. Medijan uvođenja peroralne prehrane nakon konačnog zahvata iznosi 4 dana. Sve poslijeoperacijske komplikacije su nastale u djece operirane tehnikom po Soave-u transabdominalnim pristupom. Od ukupno 28 djece njih 27 (96,4%) je preživjelo dok je 1 (3,6%) dijete umrlo od sepse i komplikacija nakon višestrukih operacijskih zahvata.

**Zaključci:** Hirschsprungova bolest predstavlja izazov u dijagnosticiranju i liječenju te može značajno utjecati na kvalitetu života djece koja žive s njom. Timski rad liječnika različitih specijalnosti, pravovremeno postavljanje dijagnoze i adekvatno kirurško liječenje imaju ključnu ulogu u konačnom ishodu.



## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Treatment outcomes in children with Hirschsprung's disease in the University Hospital of Split

**Objectives:** The aim of this research is to analyze the demographic, epidemiological, anthropometric, clinical and diagnostic characteristics and treatment outcomes of children with Hirschsprung's disease treated in the University Hospital of Split in the period from 2002 to 2022.

**Materials and methods:** The research was conducted on 28 children with Hirschsprung's disease, which were treated in the University Hospital of Split during the period from 2002 to 2022.

**Results:** From a total of 28 children with a diagnosis of Hirschsprung's disease 23 (82,1%) subjects were male. The median gestational age was 40 weeks and median birth weight was 3700 grams. Half of the patients, 14 (50%) of them did not empty meconium independently in the first 48 hours of life. Most of the children were hospitalized for the first time because of constipation, 14 of them (50%). For 16 (57.1%) patients, the findings of the first irrigography fit in the diagnosis of Hirschsprung's disease. The first rectal biopsy confirmed the diagnosis for 26 (92.9%) patients. The median age of the children at the time of the confirmatory biopsy was 6 months. 19 patients (67.9%) had a stoma before the final surgical procedure. 14 (50%) patients had an episode of enterocolitis in their medical history, before the final surgical procedure. There was history of toxic colitis in 10 (36%) patients, before the final procedure. A larger number of patients, 21 of them (75%), had an elective first surgical procedure compared to 7 (25%) who had an urgent first surgical procedure. The median time that passed from birth to the final procedure is 14 months. In the largest number of cases, 25 of them (89.3%), the final surgical procedure was performed using the Soave technique. The median total number of intensive care days after the final procedure was 5 days, while the median total number of days in the PICU after the final procedure was 2 days. Median introduction of oral nutrition after the final procedure is 4 days. All postoperative complications occurred in children that underwent the Soave procedure via transabdominal approach. Out of the total 28 children, 27 of them (96.4%) survived, while 1 (3.6%) child died of sepsis and complications.

**Conclusions:** Hirschsprung's disease represents a significant challenge in diagnosis and treatment, and can significantly affect the quality of life of the children who are affected by it. Teamwork of doctors with different specialties, timely diagnosis and adequate surgical treatment play a key role in the final outcome.