

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Мишела В. Раус

Предиктори исхода лечења конгениталних  
аномалија гастроинтестиналног тракта код  
новорођенчади  
докторска дисертација

Београд, 2025.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Mišela V. Raus

Predictors of outcome of treatment of congenital  
anomalies of the gastrointestinal tract in newborns

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2025.

## Ментор и комисија за одбрану докторске дисертације

**Ментор 1:** Доц. др Дејан Николић, специјалиста физикалне медицине и рехабилитације, Универзитет у Београду, Медицински факултет

**Ментор 2:** Доц. др Предраг Родић, специјалиста педијатрије, Универзитет у Београду, Медицински факултет

### **Чланови комисије:**

1. Доц. др Драгана Вујовић, председник, специјалиста дечје хирургије, Универзитет у Београду, Медицински факултет
2. Проф. др Димитрије Николић, члан, специјалиста педијатрије, Универзитет у Београду, Медицински факултет
3. Проф. др Александра Миков, члан, специјалиста физикалне медицине и рехабилитације, Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет

Датум одбране: \_\_\_\_\_ године

## Захваљујем се:

Свом ментору, доц. др Дејану Николићу и коментору, доц. др Предрагу Родићу на неизмерној помоћи и подршци, током израде дисертације, као и током заједничког рада.

Члановима комисије:

**Доц. др Драгани Вујовић,**

**Проф. др Димитрију Николићу,**

**Проф. др Александри Миков**

на помоћи у реализацији дисертације.

Свим запосленим на Универзитетској дечјој клиници, Одељењу за неонатологију, Одељењу за неонаталну хирургију и Одељењу за неонаталну интензивну негу на помоћи приликом израде дисертације, као и током заједничког рада.

Посебно се захваљујем мојој сестри, породици и пријатељима на љубави, мотивацији, на подршци и разумевању, као и свим сарадницима који су на било који начин допринели реализацији овог рада.

Завлађујем се коауторима рада који је произашао као резултат истраживања у оквиру ове докторске тезе, јер су учествовали у:

1. Креирању концепта тезе: доц. др Дејан Николић, доц. др Предраг Родић, проф. др Сања Синђић-Антуновић
2. Прикупљању података: доц. др Дејан Николић, доц. др Предраг Родић, проф. др Сања Синђић-Антуновић, проф. др Биљана Међо, др Лука Зековић, кл. асс. др Александар Димитријевић, др Ивана Босиочић
3. Формалној анализи: проф. др Биљана Међо, др Лука Зековић, кл. асс. др Александар Димитријевић, др Ивана Босиочић
4. Истраживању: доц. др Дејан Николић, доц. др Предраг Родић, проф. др Сања Синђић-Антуновић, проф. др Биљана Међо, др Лука Зековић, кл. асс. др Александар Димитријевић, др Ивана Босиочић
5. Методологији: доц. др Дејан Николић, доц. др Предраг Родић, проф. др Сања Синђић-Антуновић
6. Супервизији: доц. др Дејан Николић, доц. др Предраг Родић, проф. др Сања Синђић-Антуновић
7. Писању – оригинални нацрт: доц. др Дејан Николић, доц. др Предраг Родић, проф. др Сања Синђић-Антуновић, проф. др Биљана Међо, др Лука Зековић, кл. асс. др Александар Димитријевић, др Ивана Босиочић

## Предиктори исхода лечења конгениталних анормалија гастроинтестиналног тракта код новорођенчади

### САЖЕТАК

**Увод:** Конгениталне анормалије гастроинтестиналног тракта (ГИТ) представљају структурне и/или функционалне дефекте овог система, које могу бити дијагностиковане пренатално, одмах по рођењу или током педијатријског прегледа. Фактори ризици за настанак конгениталних анормалија ГИТ-а се грубо могу поделити у неколико група: матернални, неонатални и перинатални.

**Циљ** овог истраживања је био да се утврди учесталост испитиваних матерналних фактора, фактора плода (неонаталних фактора) и перинаталних фактора код пацијената са конгениталним анормалијама ГИТ-а, као и да се испита повезаност матерналних фактора, фактора плода (неонаталних фактора) и перинаталних фактора са појавом раних компликација хируршког лечења конгениталних анормалија ГИТ-а. Циљ је, такође, био да се испита повезаност матерналних фактора, фактора плода (неонаталних фактора) и перинаталних фактора са појавом касних компликација хируршког лечења конгениталних анормалија ГИТ-а и да се утврде фактори ризици из скупа испитиваних параметара и њихова предиктивна вредност за појаву раних и касних компликација хируршког лечења конгениталних анормалија ГИТ-а, као и неповољног (смртног) исхода.

**Методологија:** Студија је обухватила 196 испитаника којима је пренатално или по рођењу постављена дијагноза конгениталне анормалије ГИТ-а. Испитаници су подељени у две групе: Група 1 су била новорођенчад са “горњом” или високом опструкцијом, коју је чинило 113 новорођенчади, а група 2 су била новорођенчад са “доњом” или ниском опструкцијом ГИТ-а, у којој је било 83 новорођенчади. Испитивани су матернални, неонатални (фактори плода) и перинатални фактори ризици. Пацијенти су били подељени у 2 групе у односу на постоперативне компликације: пацијенти са раним и пацијенти са касним компликацијама.

**Резултати:** Испитаници са раним компликацијама значајно чешће су имали нижу гестациону старост ( $p=0,018$ ), значајно нижу ПТМ ( $p=0,005$ ), значајно нижи АС у 1. минути ( $p<0,001$ ), значајно нижи АС у 5. минути ( $p=0,004$ ) и значајно су чешће имали преоперативно механичку вентилацију ( $p<0,001$ ), дужу хоспитализацију ( $p<0,001$ ), значајно каснији почетак *per os* уноса ( $p<0,001$ ), значајно дужи период достизања пуног *per os* уноса ( $p<0,001$ ), значајно дужу примену алтернативних путева нутриције ( $p<0,001$ ) и значајно чешће постоперативну сепсу ( $p<0,001$ ). Мајке деце са раним компликацијама су значајно чешће имале коморбидитете ( $p<0,001$ )- ДМ/ГДМ ( $p=0,026$ ) и чешће су узимале медикаментозну терапију ( $p=0,017$ ). У групи деце са раним компликацијама, значајно је чешће био заступљен превремени порођај ( $p=0,023$ ), значајно чешће су биле присутне компликације током порођаја ( $p<0,001$ ), значајно чешће је била дијагностикована асфиксија ( $p=0,029$ ), респираторни дистрес ( $p=0,004$ ), значајно чешће су била присутна удружена неонатална стања ( $p=0,001$ ), пренатално постављена дијагноза ( $p=0,010$ ) и ИУГР ( $p=0,036$ ). Испитаници са касним компликацијама значајно чешће су имали нижу гестациону старост ( $p<0,001$ ), чешће су били из близаначке трудноће ( $p=0,026$ ), имали су значајно нижу ПТМ ( $p<0,001$ ), ПТД ( $p=0,002$ ) и ОГ ( $p=0,007$ ). Имали су и значајно нижи АС у 1. минути ( $p<0,001$ ), значајно нижи АС у 5. минути ( $p<0,001$ ) и значајно су чешће имали преоперативно механичку вентилацију ( $p<0,001$ ), дужу хоспитализацију ( $p<0,001$ ), значајно каснији почетак *per os* уноса ( $p<0,001$ ), и значајно дужи период достизања пуног *per os* уноса ( $p<0,001$ ). Такође су значајно чешће имали примену алтернативних путева нутриције ( $p=0,001$ ) чија примена је била значајно дужа ( $p<0,001$ ) и значајно чешће су имали постоперативну сепсу ( $p<0,001$ ). Мајке деце са касним компликацијама чешће су биле примипаре ( $p=0,040$ ), значајно чешће су имале коморбидитете ( $p<0,001$ ), ДМ/ГДМ ( $p<0,001$ ), ХТА/ГХТА ( $p=0,004$ ) и чешће су узимале медикаментозну терапију ( $p=0,007$ ). Мајке су чешће узимале антидијабетике ( $p=0,008$ ) и антихипертензиве ( $p=0,001$ ). У групи деце са касним компликацијама значајно је чешће био присутан превремени порођај ( $p=0,031$ ), као и

компликације током порођаја ( $p=0,001$ ). Значајно чешће се дијагностиковала асфиксија ( $p<0,001$ ), интракранијална хеморагија ( $p=0,005$ ), респираторни дистрес ( $p<0,001$ ) и компликације од стране респираторног тракта ( $p=0,039$ ), а такође су значајно чешће била присутна и удружена неонатална стања ( $p=0,001$ ) као и ИУГР ( $p<0,001$ ). Као независни предиктори мултиваријантне регресионе анализе раних постоперативних компликација, издвојили су се тип атрезије, коморбидитети мајке и компликације током порођаја, а као независни предиктори касних постоперативних компликација издвојили су се Апгар скор у 5. минути, преоперативна механичка вентилација, тип атрезије и коморбидитети мајке. Новорођенчад са „горњом“ атрезијом ГИТ-а имала су значајно већи ризик од развоја раних компликација у поређењу са децом са „доњом“ атрезијом ( $УО=0,352$ ,  $p=0,002$ ). Присуство коморбидитета код мајке повећавало је вероватноћу појаве раних компликација за око 2,5 пута ( $УО=2,585$ ;  $p=0,008$ ). Компликације током порођаја биле су снажан независни предиктор раних компликација ( $УО=2,952$ ;  $p=0,001$ ). Апгар скор у 5. минути показао се као независан предиктор касних компликација ( $УО=0,749$ ;  $p=0,034$ ). Преоперативна механичка вентилација носила је два пута већи ризик за развој касних компликација ( $УО=2,231$ ;  $p=0,079$ ). Присуство коморбидитета код мајке повећавало је вероватноћу касних компликација за више од три и по пута ( $УО=3,633$ ,  $p=0,001$ ).

**Закључак:** Резултати овог истраживања показују да поједини матернални, неонатални и перинатални фактори представљају ризике за ране и касне постоперативне компликације код новорођенчади, стога је неопходан мултидисциплинарни приступ, који би омогућио правовермену дијагностику високризичних трудноћа и правоовремено планирање порођаја у референтним акушерским клиникама. Од изузетног је значаја да се новорођено дете са конгениталним аномалијама ГИТ-а благовремено упути у педијатријске установе терцијарног нивоа, где ће се обавити даља дијагностика уз примену адекватне и оптималне терапије са циљем што бољег исхода лечења, а самим тим и бољим преживљавањем ове деце.

**Кључне речи:** конгениталне аномалије, гастроинтестинални тракт, фактори ризика, исход лечења, новорођенче

**Научна област:** Медицина

**Ужа научна област:** Хумана репродукција, перинатологија и неонатологија

**УДК број:** \_\_\_\_\_

## Predictors of outcome of treatment of congenital anomalies of the gastrointestinal tract in newborns

### ABSTRACT

**Introduction:** Congenital anomalies of the gastrointestinal tract (GIT) represent structural and/or functional defects of this system, which can be diagnosed prenatally, after birth or during a pediatric examination. Risk factors for the development of congenital anomalies of the GIT can be roughly divided into several groups: maternal, neonatal and perinatal.

**The aim** of this study was to determine the frequency of the examined maternal factors, fetal factors (neonatal factors) and perinatal factors in patients with congenital anomalies of the GIT, as well as to examine the association of maternal factors, fetal factors (neonatal factors) and perinatal factors with the occurrence of early complications of surgical treatment of congenital anomalies of the GIT. The aim was also to examine the association of maternal factors, fetal factors (neonatal factors) and perinatal factors with the occurrence of late complications of surgical treatment of congenital anomalies of the GIT and to determine risk factors from the set of examined parameters and their predictive value for the occurrence of early and late complications of surgical treatment of congenital anomalies of the GIT, as well as an unfavorable (fatal) outcome.

**Methodology:** The study included 196 subjects who were diagnosed with congenital GIT anomalies prenatally or at birth. The subjects were divided into two groups: Group 1 were neonates with “upper” or high intestinal obstruction, which consisted of 113 neonates, and group 2 were neonates with “lower” or low intestinal obstruction, which consisted of 83 neonates. Maternal, neonatal (fetal factors) and perinatal risk factors were examined. Patients were divided into 2 groups in relation to postoperative complications: patients with early and patients with late complications.

**Results:** Subjects with early complications had significantly lower gestational age ( $p=0.018$ ), significantly lower PTM ( $p=0.005$ ), significantly lower AS at 1. minute ( $p<0.001$ ), significantly lower AS at 5. minute ( $p=0.004$ ) and significantly more often had preoperative mechanical ventilation ( $p<0.001$ ), longer hospitalization ( $p<0.001$ ), significantly later start of peroral intake of food ( $p<0.001$ ), significantly longer period of achieving full peroral intake of food ( $p<0.001$ ), significantly longer use of alternative routes of nutrition ( $p<0.001$ ) and significantly more frequent postoperative sepsis ( $p<0.001$ ). Mothers of children with early complications had significantly more comorbidities ( $p<0.001$ ) - DM/GDM ( $p=0.026$ ) and were more likely to take medication ( $p=0.017$ ). In the group of children with early complications, preterm birth was significantly more common ( $p=0.023$ ), complications during childbirth were significantly more common ( $p<0.001$ ), asphyxia was significantly more common ( $p=0.029$ ), respiratory distress ( $p=0.004$ ), associated neonatal conditions were significantly more common ( $p=0.001$ ), prenatal diagnosis was significantly more common ( $p=0.010$ ) and IUGR ( $p=0.036$ ). Subjects with late complications were significantly more likely to have a lower gestational age ( $p<0.001$ ), were more likely to have been from a twin pregnancy ( $p=0.026$ ), had significantly lower birth weight ( $p<0.001$ ), birth length ( $p=0.002$ ) and head circumference ( $p=0.007$ ). They also had significantly lower AS at 1. minute ( $p<0.001$ ), significantly lower AS at 5. minutes ( $p<0.001$ ) and significantly more likely to have preoperative mechanical ventilation ( $p<0.001$ ), longer hospitalization ( $p<0.001$ ), significantly later start of peroral intake of food ( $p<0.001$ ), and significantly longer period to reach full peroral intake of food ( $p<0.001$ ). They also had significantly more frequent use of alternative routes of nutrition ( $p=0.001$ ), the use of which was significantly longer ( $p<0.001$ ), and had significantly more frequent postoperative sepsis ( $p<0.001$ ). Mothers of children with late complications were more often primiparas ( $p=0.040$ ), significantly more often had comorbidities ( $p<0.001$ ), DM/GDM ( $p<0.001$ ), HTA/GHTA ( $p=0.004$ ) and more often took medication ( $p=0.007$ ). Mothers were more often taking antidiabetic drugs ( $p=0.008$ ) and antihypertensive drugs ( $p=0.001$ ). In the group of children with late complications, preterm birth was significantly more common ( $p=0.031$ ), as well as complications during childbirth ( $p=0.001$ ). Asphyxia ( $p<0.001$ ), intracranial hemorrhage ( $p=0.005$ ), respiratory distress ( $p<0.001$ ) and respiratory tract complications ( $p=0.039$ ) were diagnosed significantly more often, and associated

neonatal conditions ( $p=0.001$ ) and IUGR ( $p<0.001$ ) were also significantly more often present. The type of atresia, maternal comorbidities and complications during delivery were identified as independent predictors of early postoperative complications in the multivariate regression analysis, and the Apgar score at 5. minutes, preoperative mechanical ventilation, type of atresia and maternal comorbidities were identified as independent predictors of late postoperative complications. Newborns with “upper” atresia had a significantly higher risk of developing early complications compared to children with “lower” atresia ( $OR=0.352$ ,  $p=0.002$ ). The presence of comorbidities in the mother increased the likelihood of early complications by about 2.5 times ( $OR=2.585$ ;  $p=0.008$ ). Complications during labor were a strong independent predictor of early complications ( $OR=2.952$ ;  $p=0.001$ ). Apgar score at 5. minute was shown to be an independent predictor of late complications ( $OR=0.749$ ;  $p=0.034$ ). Preoperative mechanical ventilation carried a two-fold higher risk for developing late complications ( $OR=2.231$ ;  $p=0.079$ ). The presence of comorbidities in the mother increased the likelihood of late complications by more than three and a half times ( $OR=3.633$ ,  $p=0.001$ ).

**Conclusion:** The results of this study show that certain maternal, neonatal and perinatal factors pose risks for early and late postoperative complications in newborns, therefore a multidisciplinary approach is necessary, which would enable timely diagnosis of high-risk pregnancies and timely planning of delivery in reference obstetric clinics. It is of utmost importance that a newborn child with congenital anomalies of the GIT is promptly referred to a tertiary level pediatric institution, where further diagnostics will be performed with the application of adequate and optimal therapy with the aim of achieving the best possible treatment outcome, and therefore better survival of these children.

**Keywords:** congenital anomalies, gastrointestinal tract, risk factors, treatment outcome, neonates

**Scientific Field:** Medicine

**Scientific Subfield:** Human reproduction, perinatology and neonatology

**UDK number:** \_\_\_\_\_

## Садржај

	Страница
1. Увод.....	1
1.1 Конгениталне аномалије.....	1
1.1.1. Дефиниција.....	1
1.1.2. Заступљеност конгениталних аномалија у неонаталном узрасту.....	2
1.2. Гастроинтестинални тракт (ГИТ).....	2
1.2.1. Грађа и функција гастроинтестиналног тракта.....	2
1.2.2. Ембриологија гастроинтестиналног тракта.....	3
1.2.3. Хистолошка грађа гастроинтестиналног тракта.....	3
1.2.4. Улога гастроинтестиналног тракта.....	3
1.3 Конгениталне аномалије гастроинтестиналног тракта (ГИТ)...	4
1.3.1. Дефиниција.....	4
1.3.2. Заступљеност конгениталних аномалија гастроинтестиналног тракта у неонаталном узрасту.....	4
1.3.3. Етиологија настанка конгениталних аномалија гастроинтестиналног тракта у неонаталном узрасту.....	5
1.3.4. Клиничка слика конгениталних аномалија ГИТ-а у неонаталном узрасту.....	6
1.3.5. Дијагноза конгениталних аномалија ГИТ-а у неонаталном узрасту.....	6
1.3.6. Терапија конгениталних аномалија ГИТ-а у неонаталном узрасту.....	7
1.3.7. Фактори ризика који утичу на лечење конгениталних аномалија ГИТ-а у неонаталном узрасту.....	8
1.3.8. Подела аномалија гастроинтестиналног тракта.....	9
1.4. Фактори ризика за настанак конгениталних аномалија ГИТ-а у неонаталном зрасту.....	9
1.5. Постоперативне компликације код новорођенчади са конгениталним аномалијама ГИТ-а.....	10-11
2. Циљеви истраживања.....	12
3. Методологија рада.....	13-14
4. Резултати.....	15-32
5. Дискусија.....	33-43
6. Закључци.....	44-45
7. Литература.....	46-51

## 1. УВОД

### 1.1. Конгениталне аномалије

#### 1.1.1. Дефиниција

Конгениталне аномалије представљају структурне и/или функционалне поремећаје органа или органских система, које за последицу могу да имају различит степен физичке или функционалне онеспособљености (1).

До сада су описане бројне класификације конгениталних аномалија, које се могу јављати као изоловане или као мултипле (2).

Према механизму настанка, могу се поделити на: малформације, дисплазије, деформације или дисрупције. Под малформацијама се подразумева постојање примарног структурног дефекта, који је праћен структурним и/или функционалним испадима захваћеног органа, услед локализованих патолошких процеса у фази морфогенезе. Дисплазија, у ужем смислу, подразумева поремећај нормалног формирања ткива или органа. Деформације подразумевају поремећај нормалне структуре или облика органа са претходно нормалном диференцијацијом (2). Етиолошки фактори који могу имати утицаја на појаву деформација у овим стањима се деле на:

1. унутрашње – пример за то је примарни неуромишићни поремећај и смањена количина плодове воде настала као последица бубрежне болести
2. спољашње – пример за то је смањена количина плодове воде као последица „дурења“ плодове воде или карлична презентација.

Деформације настале под дејством спољашњих фактора, претежно имају повољнију прогнозу уз често нормалан развој, док је прогноза код деформитета насталих као последица унутрашњих фактора неповољнија, јер најчешће, у основи имају поремећај структуре и/или функције централног нервног система (2).

Дисрупције представљају структурне дефекте, који настају деструкцијом претходно правилно формиране структуре ткива или органа. Један од начина настанка дисрупција су амнионске бриде, које се омотавају око одређеног дела тела, што за последицу може резултовати ампутацијом. Други начин настанка дисрупција јесте поремећај феталне циркулације што за последицу има атрезију, уколико је циркулација компромитована у раној гестацији или некрозу, ако је деловање било у касној гестацији (2).

Мултипле аномалије представљају комплексну групу аномалија и могу се класификовати у синдроме, секвенце или асоцијације (2).

Конгениталне аномалије се, такође, могу поделити на „мајор“ и на „минор“ (3):

1. „Мајор“ аномалије су оне које због нарушене структуре и/или функције ткива или органа, могу директно угрозити виталност новорођеног детета и најчешће се дијагностикују непосредно на рођењу или у пренаталном периоду. Лечење аномалија овог типа је комплексно и најчешће захтева бројне медицинске интервенције (3).
2. „Минор“ аномалије се чешће дијагностикују при редовном педијатријском прегледу и често представљају структурне варијанте, које директно не нарушавају виталност пацијента и обично имају „козметски ефекат“. Присуство више од три „минор“ аномалије код истог пацијента је значајно, јер може да укаже на постојање неке од „мајор“ аномалије (3).

### 1.1.2. Заступљеност конгениталних анормалија у неонаталном узрасту

У литератури, глобална преваленца конгениталних анормалија износи 2-3%, уз описане значајне варијације у преваленци од региона до региона (4). Према подацима Центра за контролу болести (CDC), у Сједињеним Америчким државама, где се од 33 деце, једно дете роди са урођеним дефектом, конгениталне анормалије чине 20% смртних исхода новорођенчета (1).

Конгениталне анормалије се описују у склопу свих органа. У литератури су изнети различити подаци о заступљености анормалија по органским системима. Студија коју је спровео *Chimah* са сарадницима из 2022. године, наводи да су међу најчешћим конгениталним анормалијама, анормалије кардиоваскуларног система (57%), централног нервног система (33%) и гастроинтестиналног система (ГИТ) (30%) (4). Са друге стране, студија пресека *Li* и сарадника из 2025. године, на основу података из 2021. у склопу *Global Burden of Disease* која је спроведена у 204 земље и региону, обухватила је децу узраста од 0 до 14 година (од 1990. до 2021. године) са урођеним анормалијама (5). Према подацима ове студије, најчешће описиване су биле конгениталне анормалије мишићно-коштаног система (27,8%), кардиоваскуларног система (22,8%) и урогениталног система (13,9%). Када се анализирају подаци према географским регионима, удео конгениталних анормалија мишићно-коштаног система је највиши у економски развијеним земљама Азијско-пацифичког региона (49,1%), а најнижи у Јужној Азији (21,3%). Удео конгениталних срчаних анормалија је највиши у Централној Европи (31,7%) и најнижи у Јужној Америци (18,5%) (5).

Према подацима EUROCAT-а, преваленца свих анормалија је 27,04 на 10,000 новорођене деце за период од 2013. до 2023. године; преваленца анормалија ГИТ-а, за исти период, је била 18,58 на 10,000 новорођене деце (6).

Популациона студија, која је спроведена у периоду од 1969-2024. године, приказује глобалну преваленцу осам главних конгениталних анормалија при рођењу (атрезација једњака, конгенитална дијафрагмална хернија, атрезација дванаестопалачног црева, атрезација црева, гастрошиза, омфалоцела, Хиршпрунгова болест и аноректалне малформације). Систематским прегледом и мета анализом обрађено је 123 студије са укупно 769,455,220 новорођене деце, међу којима је било 256,507 пацијента са урођеним анормалијама. Укупна преваленција наведених осам анормалија при порођају кретала се у распону од 0,86 до 3,11 случајева на 10,000 порођаја. Аноректална малформација имала је највећу преваленцу на порођају међу овим анормалијама са 3,11 случајева на 10,000 порођаја. Преваленца конгениталне дијафрагмалне херније на порођају опала је са 4,19 на 10,000 порођаја у 1960-им на 1,30 на 10,000 порођаја у 2020-им годинама. Омфалоцела је имала високу преваленцу (2,23 на 10,000 порођаја) у Африци и економски слабо развијеним земљама (7).

## 1.2. Гастроинтестинални тракт (ГИТ)

### 1.2.1. Грађа и функција гастроинтестиналног тракта (ГИТ)

Гастроинтестинални тракт чине алиментарни канал и помоћни органи. Алиментарни канал је дуги цевести орган и пружа се од уста до ануса. Састоји се од усне дупље, једњака, желуца, танког, дебелог црева и ректума. Придружени органи алиментарном каналу су језик, зуби, пљувачне жлезде, док јетра, жучна кеса и егзокрини панкреас спадају у екстрамуралне дигестивне органе (8).

Акт гутања код фетуса се региструје око 12. гестационе недеље, док се прави рефлекс сисања формира око 34. гестационе недеље. За акт гутања је неопходна координација оралних и фарингеалних покрета, која се развија током првих неколико месеци живота (2).

### 1.2.2. Ембриологија гастроинтестиналног тракта

Гастроинтестинални тракт се развија од три герминативна слоја: мезодерма, ендодерма и ектодерма (9).

Из мезодерма се развија везивно ткиво, зид алиментарног тракта и глатка мишићна мускулатура.

Из ендодерма настају епителне ћелије гастроинтестиналног тракта, јетра, панкреас и жучна кеса.

Ектодерм се даље раздваја на површински ектодерм (од ког се развијају епидермис, очно сочиво, нокти, коса), неуралну цев (која се касније диференцира у мозак и кичмену мождину) и неурални гребен (из ког се формира периферни нервни систем и ентерички нервни систем као његов део).

Гастроинтестинални систем се може поделити на предње црево, средње црево и задње црево (9). Предње црево обухвата део алиментарног тракта од усне дупље до почетног дела дванаестопалачног црева и снабдева се крвљу преко целијачног трункуса. Од средине дванаестопалачног црева до прве две трећине попречног дебелог црева се налази средње црево, које васкуларизује горња мезентеријална артерија. Задње црево је васкуларизовано од стране доње мезентеријалне артерије.

Током прве три недеље се одвија ембриогенеза, а од треће до осме недеље органогенеза. Ово је изузетно осетљив период, те у случају деловања нежељеног фактора, може довести до бројних патофизиолошких промена, који обично не узрокују смрт плода (9).

### 1.2.3. Хистолошка грађа гастроинтестиналног тракта

Од доњег једњака до аналног отвора, зид гастроинтестиналног тракта се састоји од четири слоја, идући од лумена ка периферији органа: мукозе, субмукозе, мишићног слоја и серозе (10).

1.Мукоза облаже унутрашњост гастроинтестиналног тракта и назива се мукозна мембрана. Састоји се од епителних ћелија и у директном је контакту са гастроинтестиналним трактом, а чине је ламина проприа (*lamina propria*)-слој везивног ткива и ламина мускуларис мукозе (*lamina muscularis mucosae*)-слој глатких мишића.

2.Субмукоза се састоји од везивног ткива које везује слузокожу за мишићни слој. У овом слоју су смештени бројни крвни, лимфни судови, жлездано ткиво, а овај слој је значајан и по томе, јер се овде налази субмукозни плексус, односно нервни систем.

3.Мишићни слој се састоји од попречно-пругастих и глатких мишића. Попречно-пругасти мишићи у устима, ждрелу, горњем и средњем делу једњака омогућавају акт гутања, док су у спољашњем сфинктеру ануса одговорни за контролу дефекације. Контракције попречно-пругасте мускулатуре су вољне. Остали делови ГИТ-а садрже глатка мишићна влакна организована у унутрашњи, циркуларни и спољашњи, лонгитудинални слој. Контракције глатких мишића су невољне. Оне помажу у разградњи хране, мешању са дигестивним секретима и врше пропулзију хране дуж тракта. Између мишићних слојева налази се други плексус неурона - мијентерични плексус.

4.Сероза или висцерални перитонеум је површински слој који се налази на делу ГИТ-а који се налази у абдоминално-карличној шупљини.

### 1.2.4. Улога гастроинтестиналног тракта

Оптимално функционисање ГИТ-а је резултат синергистичког деловања свих структура овог система. Процес започиње ингестијом хране. Наставља се уситњавањем и мешањем које се обављају сталним контракцијама и релаксацијама мишића у зиду црева и пропулзијом

садржаја ка анусу. Дигестија се обавља механичким и хемијским процесима. Уситњене честице хране мешају се са дигестивним ензимима, након чега следи апсорпција-прелазак ингестираних и излучених течности и продуката дигестије кроз епителне ћелије ГИТ-а. Након апсорпције, унете супстанце се преко лимфе и крвотока разносе кроз организам до ткива. Секреција се одвија континуирано, како из самог зида гастроинтестиналног тракта, тако и из акцесорних дигестивних органа. Последња у низу је дефекација, која подразумева изbacивање из организма несварљивих материја, бактерија и остатак хране која није апсорбована (10).

### 1.3. Конгениталне аномалије гастроинтестиналног тракта (ГИТ)

#### 1.3.1. Дефиниција

Конгениталне аномалије ГИТ-а представљају структурне и/или функционалне дефекте овог система, које могу бити дијагностиковане пренатално, одмах по рођењу или током педијатријског прегледа (4). Најчешће настају као последица грешке током ембриогенезе или као интраутерини васкуларни догађај, који компромитује феталну циркулацију одређених органа (11).

#### 1.3.2. Заступљеност конгениталних аномалија ГИТ-а

Аномалије ГИТ-а и даље представљају значајан узрок смрти новорођенчади, али и старије деце (12).

Прегледом доступне литературе се добијају подаци да је заступљеност атрезије једњака од 1 на 2500 до 1 на 4500 живорођених на глобалном нивоу, а у Сједињеним Америчким државама око 2,3 на 10,000 живорођених (13).

У систематском прегледу *Paoletti-ja* и сарадника из 2020. године истакнуто је да је глобална преваленца конгениталне дијафрагмалне херније око 2,3 на 10,000 живорођених. У овом истраживању, постоје подаци о 2,1 случаја на 10,000 порођаја у Колумбији, 2,4 случаја на 10,000 порођаја у Централној и Јужној Америци, 1,1 случај на 10,000 порођаја у Ирану и 3,4 на 10,000 порођаја у Аргентини (14).

Процењена заступљеност аномалија дуоденума је око 1 на 20,000 до 40,000 новорођене деце, док на аномалије које не врше комплетну опструкцију одлази 2% свих ових аномалија (15). Атрезија дуоденума се може јавити и као удружена са другим аномалијама. Доста често се јавља удруженост са Дауновим синдромом (30%-40% пацијента са Дауновим синдромом има дуоденалну атрезију), а сигнификантна разлика у јављању међу половима није регистрована (16).

Атрезија јејунума и илеума спадају у ретке конгениталне аномалије и процењена преваленца у Европи је 1 на 330 до 0,8 на 10,000 новорођене деце (17).

Прегледом доступне литературе долази се до података да је инциденца аноректалних аномалија око 1 на 5000 новорођене деце (18) и око 1,65 на 10,000 новорођене деце за Хиршпрунгову болест (19).

Хиршпрунгова болест је била предмет систематског прегледа преваленције ове болести, који су спровели *Chen* и *Duess*. Резултати ових истраживача су показали да је међу превременим порођајима 7% и 6% превремених порођаја имало Хиршпрунгову болест са значајним варијацијама у проценама током година истраживања (20, 21).

Процењује се да је морталитет аномалија ГИТ-а, на глобалном нивоу, 0,98% у неонаталном узрасту и око 1,11% у одојачком узрасту (12). Према подацима Светске здравствене организације (СЗО), већина конгениталних аномалија (90-94%) је регистрована у слабо развијеним земљама, али не постоје прецизни подаци о дистрибуцији конгениталних аномалија ГИТ-а према социоекономском развоју региона (12).

### 1.3.3. Етиологија настанка конгениталних анормалија ГИТ-а

У досадашњој литератури, још увек није описан тачан узрок настанка конгениталних анормалија ГИТ-а. Познато је да анормалије овог типа могу настати као последица синергистичког деловања одређених гена и фактора спољашње средине (2).

Иако је процес ембриогенезе комплексан, ипак је препознато да је најосетљивији период заправо развој дигестивне цеви из које се формирају предње, средње и задње црево, а потом и акцесорни органи (22). Првих 3-8 недеља гестације представљају период формирања ткива и органа и најосетљивији су на дејство тератогена. Током органогенезе долази до диференцијације и миграције ћелија, тако да било који штетни агенс у овом периоду може довести до поремећаја биохемијских процеса, који компромитују циркулацију и узрокују смрт ћелије, инхибиције нормалне функције ензима или одвијање процеса митозе. Као последица свега овога може настати поремећај структуре или функције органа или смрт плода. Настанак анормалије зависи од типа тератогеног дејства, времена деловања, дозе, као и дужине трајања (23).

Од значајних фактора који могу деловати у осетљивом периоду развоја плода и довести до појаве конгениталних анормалија се убрајају лекови, конзумација алкохола, пушење, излагање зрачењу, као и болести мајке, у које се убрајају инфекције, дијабетес мелитус, артеријска хипертензија, епилепсија и фенилкетонурија (3).

Последњих година, много студија на анималним моделима (кучицама и бескичмењацима) покушавају да објасне генетичку основу настанка анормалија ГИТ-а (24, 25).

Више међућелијских сигналних путева, као што су путеви коштаног морфогенетског протеина (*BMP*), *Hedgehog*, *Wnt*, *Notch* и *Homeobox* имају доказан утицај на раст црева. *Wnt* пут је један од најиспитиванијих молекуларних сигналних путева и доказана је његова улога у контроли развоја ендодерма у раној фази. Утиче на активирање транскрипционих гена, тако што врши стабилизацију бета-катенина, чиме му омогућава процес транслокације у једру. Аблација бета-катенина у нотохорди и примитивној траци утиче на формирање ендодерма. У студијама са моделом *Drosophila* и миша, региструју се регионалне разлике у експресији *Homeobox (Hox)* гена дуж осе црева, тако да дефекти задњег црева код мишева могу бити повезани са поремећајем експресије *Hoxd-13* (24).

Друга позната група сигналних гена је *Hedgehog (Hh)*. Ова група је описана као једна од кључних за дорзално-вентрално, антериорно-постериорно и радијално обликовање (24, 26).

Епигенетски фактори су сигнификантни контрибутивни фактори нормалног развоја гастроинтестиналног тракта. Највише пажње се посвећује исхрани и развоју микробиома. У групи епигенетских фактора, истиче се метилација, где нпр. различити степени метилације CpG група код агути миша, који могу варирати у зависности од мајчиног уноса витамина Б групе, могу довести до варијација у бојама длаке (24, 27).

Етиологија атрезије једњака је мултифакторијална. Гени чији је утицај препознат за настанак ове анормалије су *Shh*, *SOX2*, *CHD7*, *MYCN* и *FANCB* (28).

Етиологија конгениталних анормалија дуоденума је недовољно испитана. Удруженост са анормалијама других органских система упућује на генетску основу. Нису описани матернални фактори ризика, а Даунов синдром, иако често удружен са овом анормалијом, може да се јави и без анормалија дуоденума (29).

За настанак атрезије јејунума и илеума од кључног значаја је поремећај васкуларизације овог дела ГИТ-а, која може да доведе до исхемијске некрозе стерилног црева, након чега долази до ресорпције исхемијом захваћеног сегмента. Нешто чешће се јавља код монозиготних близанаца, превремено рођених, код новорођенчади из мултиплих трудноћа, а уочена је и повезаност код конзумирања кокаина и цигарета од стране мајке (2).

Позитивна породична анамнеза код пацијената са аноректалним анормалијама се пријављује код око 1,4% случајева, а појава у склопу различитих синдрома као што су

*Currarino syndrome* и *Pallister-Hall syndrome* упућују на аутозомно доминантно наслеђивање (30).

Прегледом доступне литературе, добијају се подаци о испитивању генетске основе Хиршпрунгове болести и пријављено је преко 100 различитих мутација *RET* гена. Овај ген је потврђен код око 35%-49% случајева (спорадични и фамилијарни). Бројне мутације (делеције, инсерције) се могу наћи у неком од 21 егзона гена. Други идентификовани гени се налазе у око 5-10% пацијента са Хиршпрунговом болешћу и углавном су лиганди *RET* рецептора: неуротрофични фактор изведен из глијалних ћелија (*GDNF*), ендотелин-3, ендотелински рецептор В (*EDNRB*), транскрипциони фактор *SOX10* и ген *PHOX2B* (19).

#### **1.3.4. Клиничка слика конгениталних анормалија ГИТ-а у неонаталном узрасту**

Код новорођенчета са атрезијом једњака, немогућност гутања пљувачке даје слику хиперсаливације, док су покушаји храњења праћени кашаљем, цијанозом, могућом аспирацијом и последично аспирационом пнеумонијом (11).

Код новорођенчади са атрезијом дуоденума, најчешће се јавља повраћање са примесам жуци (билијарни садржај) у првом дану живота (24-38 сати живота), уобичајено након првог храњења и често без значајне дистензије абдомена (2,16).

Јејунална и/или илеална атрезија се карактерише почетком симптома болести у првом дану живота. Најчешће се јавља повраћање жучног садржаја, без значајне дистензије абдомена уз изостанак меконијалне столице (31).

Клиничким прегледом код атрезије ануса може да се верификује недостатак аналног отвора или мањи отвор, који може да одговара фистулозном каналу кроз који се неадекватно празни столица, тако да се клиничка слика презентује изостанком меконијума и дистензијом абдомена (30).

Пренатално, ултразвучним прегледом може да се постави сумња на Хиршпрунгову болест на основу налаза полихидрамниона, док по рођењу, код ове деце у клиничкој слици доминира повраћање билијарног садржаја, изостанак столице и дистензија абдомена (19).

#### **1.3.5. Дијагноза конгениталних анормалија ГИТ-а у неонаталном узрасту**

Дијагноза атрезије једњака може бити постављена пренатално или по рођењу. Пренатално, ултразвучним прегледом се верификује полихидрамнион и мали желудац, јер плод не може да гута плодову воду. По рођењу, покушај пласирања орогастричне или назогастричне сонде наилази на отпор у висини прекида континуитета једњака, што представља почетак постављања дијагнозе. Врх оро- или назогастричне сонде у проксималном крају показује тачан ниво атрезије и то се потврђује нативном радиографијом грудног коша (2, 32).

И дуоденалне опструкције су пренатално често праћене полихидрамнионом, који може пренатално да сугерише дијагнозу дуоденалне атрезије. По рођењу, обично је за постављање дијагнозе довољна нативна радиографија абдомена на коме се види „*double bubble*” знак, који се састоји од два мехура испуњена ваздухом-већи, који се налази лево од средишње линије и одговара ваздуху у желуцу и мањи, постављен десно од средишње линије и одговара проксимално дилатираном дуоденуму, Овај налаз је патогномоничан за дуоденалну опструкцију, а ретко се дијагностика допуњава ултразвучним или контрастним дијагностичким методама (дуоденална стеноза) (16).

Дијагноза атрезије танког црева (јејунума и илеума) може се поставити пренаталним ултразвучним прегледом. Иако има малу сензитивност, може поставити сумњу у случају налаза полихидрамниона и дилатираних црева. По рођењу, нативна радиографија абдомена на којој се виде проксималне партије дилатираних и испуњених ваздухом, без гаса у дисталним партијама, сугеришу интестиналну атрезију, а дијагноза се може допунити контрастним методама (31).

За дијагнозу атрезije ануса, поред клиничког прегледа аналне регије, ултразвучни преглед је доста информативан. Када је присутна дистензија трбуха, неопходно је дијагностику допунити нативном радиографијом (латерални снимак са дететом у „*prone*“ позицији). На тај начин може да се одреди локализација дисталног ваздушног мехура и добије информација о удаљености од аналног отвора, који је претходно означен металним маркером. На основу измерене дистанце, атрезija ануса се може класификовати у једну од група: дистанца мања од 1 цм се сматра „ниском“, док дистанца већа од 1 цм се сматра „високом“. У даљем току лечења, ради се „дистални колостограм“, контрастна метода, којом се, уз помоћ апликованог хидросолубилног контраста, одређује стварна висина дисталног ректалног краја и положај фистуле. Магнетна резонанца може да пружи додатне информације о анатомији карлице и карличном дну, што олакшава планирање оперативног захвата (30).

За дефинитивну дијагнозу Хиршпрунгове болести, поред клиничког налаза и радиолошких метода, неопходан је хистопатолошки преглед након биопсије ректума. Хистопатолошки налаз, којим се потврђује дијагноза, подразумева одсуство ганглијских ћелија у субмукози и миентеричком комплексу са хипертрофијом нервних влакана у аганглионарном сегменту. Када је год могуће, дијагностику увек треба допунити бојењем ацетилхолинестеразом (*AchE*), јер може да утврди повећану активност парасимпатичких нервних влакана у ламини проприји и мускуларис мукози (19).

### 1.3.6. Терапија конгениталних анормалија ГИТ-а у неонаталном узрасту

Лечење атрезije једњака почиње нехируршким збрињавањем, које подразумева пласирање *Replogle* или назогастричне сонде, да би се обезбедила сукција пљувачке ниским притиском у циљу декомпресије горњег дела једњака. Пацијент се поставља у положај са благо подигнутим узглављем да би се смањило рефлукс и превенирала могућност аспирације. Неопходно је ординирати инхибиторе протонске пумпе, антибиотску терапију широког спектра и одговарајућу интравенску рехидрацију (32). Дефинитивно лечење је хируршко, које подразумева креирање „*end-to-end*“ анастомозе, чиме се успоставља континуитет једњака. Оперативно збрињавање може да се ради као примарно, одложено или етапно (2, 33). Уобичајено се ради „класична“ (отворена торакотомија), а у новије време, предност се даје минимално инвазивној хирургији (*Minimally invasive surgery- MIS*), чије су предности бржи опоравак, бољи козметски изглед, минимална траума, као и превенција касних компликација (фузија ребара, сколиоза, ограниченост покрета у рамену) (34).

Лечење атрезije дуоденума обухвата иницијално нехируршко збрињавање у смислу стабилизације општег стања, ординирања адекватног интравенског уноса и пласирања назогастричне сонде ради декомпресије желуца и дуоденума и хируршко (дуоденодуоденостомија) чиме се успоставља нормална пасажа кроз дуоденум (16).

Нехируршко лечење атрезije јејунума и/или илеума започиње одмах по појави првих симптома. Потребно је пласирати назогастричну сонду ради декомпресије уз адекватну интравенску рехидрацију, корекцију електролитних дисбаланса и профилактичку антибиотску терапију. Хируршко лечење зависи од типа атрезije. Најчешћа техника је ресекција дилатираног преатретичног дела црева и креирање примарне анастомозе тзв. „*end to end anastomosis*“ (2, 31).

Код атрезije ануса, нехируршко лечење подразумева стабилизацију општег стања детета: пласирање назогастричне сонде ради декомпресије трбуха, превенцију повраћања и могућности аспирације, адекватан интравенски унос и ординирање антибиотске терапије у циљу превенције сепсе. Хируршка интервенција се, уобичајено, ради 24-36 сати по рођењу детета, након адекватне дијагностике. Методе су различите, у зависности од типа анормалије. Генерално, „ниске“ анормалије могу да се збрину примарном аноректопластиком, а за „високе“ се препоручује отварање колостоме и планирање дефинитивног хируршког лечења за 4-8 недеља (30). Дефинитивно лечење Хиршпрунгове болести је хируршко. Преоперативно,

саветује се ректална иригација, која има улогу у декомпресији колона и на тај начин утиче на превенцију могућег настанка ентероколитиса. У зависности од дужине аганглионарног сегмента, која се процењује на основу иригографије, зависи хируршки приступ. У случају Хиршпрунгове болести без удружених компликација, може се урадити „*single-stage pull-through procedure*“, док код пацијената са компликацијом по типу ентероколитиса или веома дилатираног колона, обично се ради „*staged reconstruction*“, која подразумева декомпресивну колостому, а након 4-6 месеци се планира дефинитивна „*pull-through*“ процедура (19).

### 1.3.7. Фактори ризика који утичу на лечење конгениталних анормалија ГИТ-а у неонаталном узрасту

Као предиктивни фактор исхода лечења атрезије једњака издваја се порођајна телесна маса. Ради практичности и прегледности фактора ризика и прогнозе, уобичајено се користи *Spitz*-ова класификација (28). На табели 1 је приказана *Spitz*-ова класификација.

Табела 1. *Spitz*-ова класификација (28).

Група	Порођајна телесна маса	„Мајор“ урођена срчана мана	Преживљавање (%)
I	>1500 грама	Не	98,2
II	<1500 грама	Не/да	82
III	<1500 грама	Да	50

Претрагом доступне литературе, могу се наћи подаци да су сигнификантни фактори ризика који негативно утичу на исход лечења ове конгениталне анормалије, поред мале порођајне тежине, ниска гестацијска старост на рођењу, присуство урођене срчане мане, постоперативна системска инфекција, порођај ван болничких услова, касно упућивање у референтни педијатријски центар, где може да се обави адекватно нехируршко и хируршко лечење ових пацијената (>12 сати) и дехисценција анастомозе (35). Анализирајући матерналне факторе ризика за настанак плода са атрезијом једњака, издвајају се гојазност, пушење, злоупотреба алкохола и недозвољених лекова и мајке које су претходно имале прекид трудноће (36).

Код пацијената са атрезијом дуоденума, постоперативне компликације су описиване код пацијената који су на рођењу имали низак Апгар скор, као и удружене анормалије нервног и респираторног система. Анормалије нервног система биле су удружене и са раним и са касним компликацијама (системска инфекција, пнеумоперитонеум, ентерална фистула), док су анормалије респираторног система биле везане за ране компликације (системска инфекција, дисфункција анастомозе). Проблеми са механичком вентилацијом су повезани са раним постоперативним компликацијама (сепса, ентерална фистула, пнеумоперитонеум). Мушки пол је доведен у везу са појавом раних компликација, док је Апгар скор испод 7 повезан и са раним и са касним компликацијама (сепсом, адхезивном интестиналном опструкцијом) и већим бројем реинтервенција (37).

Претражујући доступну литературу, долази се до података да су фактори ризика који утичу на mortalитет код пацијената са оперисаном интестиналном атрезијом по типу атрезије јејунума или атрезије илеума, мала порођајна маса, ниска гестацијска старост, као и дуготрајна примена тоталне паренетералне исхране, укључујући и инфекцију централног венског катетера, који је неопходан за примену исте (38).

У студији *Samujh* из 2004. године, као водећи фактори ризика за исход лечења пацијената након операције аноректалних анормалија су били удружене конгениталне анормалије, мала порођајна маса, као и касно упућивање у референтни педијатријски центар где се обавља комплетна дијагностика и дефинитивно хируршко лечење (39).

### 1.3.8. Подела конгениталних анормалија ГИТ-а

Постоји више подела анормалија ГИТ-а.

1. Као и све конгениталне анормалије, тако се и анормалије ГИТ-а могу поделити на основу озбиљности утицаја на виталност пацијента на (3):

а. „Мајор“ - због природе поремећаја озбиљно нарушавају виталност појединца, често са леталним исходом

б. „Минор“ - директно не нарушавају виталност појединца

2. Према анатомском положају анормалије у односу на Трајцов лигамент, деле се на (11):

а. „Горње“ - које се налазе проксимално од Трајцовог лигамента и ту спадају анормалије једњака, желуца, дванаестопалачног црева, панкреаса и хепатобилијарног тракта

б. „Доње“ - које се налазе дистално од Трајцовог лигамента и ту спадају анормалије јејунума, илеума, колона, ректума и ануса

3. Према нарушености основних карактеристика (структуре и функције), могу се поделити на (11):

а. Структурне - настају најчешће у раној фази гестације, током ембриогенезе, због интраутериних компликација или због компромитовања нормалне васкуларизације (исхемија)

б. Функционалне анормалије - карактерише очувана нормална структура гастроинтестиналног тракта, али је присутан пормећај нормалне пасаже садржаја кроз алиментарни тракт

Иако се, ради лакшег разумевања, врши подела према структури и функцији, ови поремећаји су неизоставно повезани, јер нарушена структура онемогућава нормалну функцију ГИТ-а (11).

На табели 2. је приказана класификација анормалија ГИТ-а у односу на Трајцов лигамент

Табела 2. Подела анормалија ГИТ-а у односу на Трајцов лигамент (11)

Тип анормалије	Положај у односу на Трајцов лигамент	Део ГИТ-а
Горња	Проксимално	Једњак, желудац, дванаестопалачно црево, јетра, панкреас, хепатобилијарни тракт
Доња	Дистално	Јејунум, илеум, цекум, асцендентни колон, проксимална 1/3 трансверзалног колона
		Дистална 1/3 трансверзалног колона, десцендентни колон, сигмоидни колон, ректум, анус

### 1.4. Фактори ризика за настанак конгениталних анормалија ГИТ-а

У досадашњој литератури, аутори описују многобројне факторе ризика, који утичу, не само на настанак конгениталних анормалија ГИТ-а, већ и на степен њиховог испољавања. Све ово, за последицу може имати повећан морбидитет и морталитет код деце под ризиком, како у преоперативном, тако и у постоперативном периоду. Значај раног препознавања одређених фактора ризика би за последицу имао, не само смањење у учесталости конгениталних анормалија ГИТ-а, које се дијагностикују на рођењу, већ и правовремено дијагностиковање и започињање адекватне терапије, која би као резултат имала повољније терапијске исходе и бољи квалитет живота ове деце (40, 41).

Фактори ризика за настанак конгениталних аномалија ГИТ-а се грубо могу поделити у неколико група:

**1. Матернални фактори ризика** - Показано је да, уколико постоје компликације током трудноће, које утичу на здравље мајке и развој плода, могу узроковати појаву различитих компликација у постоперативном периоду. Најчешће болести мајке које су идентификоване као фактор ризика за постоперативни опоравак су гестациони дијабетес мелитус (*Gestational Diabetes Mellitus*), гестациона хипертензија (*Hypertensive Disorders of Pregnancy*), анемија, инфекције и гојазност (42), епилепсија (43) и тромбофилија (44). Од значаја су коришћење медикаментозне терапије (45) и године мајке (46).

**2. Неонатални фактори ризика** – Подаци из литературе истичу да одређени параметри, као што су: гестациона старост (47), порођајна телесна тежина (48, 49), порођајна телесна дужина (50), Апгар скор у првом и петом минути (51), потреба за механичком вентилацијом (52), пролонгирана хоспитализација (9), начин исхране новорођенчета (53, 54), компликације од стране респираторног тракта (55), системска инфекција (56, 57), пол (58), близаначка трудноћа (59) могу имати у извесном степену утицај на развој деце са конгениталним аномалијама ГИТ-а почев од најранијег периода живота

**3. Перинатални фактори ризика** – Од перинаталних фактора ризика, који према подацима из литературе могу бити повезани са настанком и исходима везаних за конгениталне аномалије ГИТ-а у педијатријској популацији истичу се: тип зачећа (60, 61), превремени порођај (47), тип порођаја (62), перинатална асфиксија (63-65), интракранијална хеморагија (66, 67), повреде плода (68), пренатална дијагноза (69-72), интраутерини застој у расту (73-74).

### **1.5. Постоперативне компликације код новорођенчади са конгениталним аномалијама ГИТ-а**

Опште прихваћена и коришћена у пракси, подела постоперативних компликација је на:

5.1. Ране постоперативне компликације, које се јављају у првих 30 дана након хируршке интервенције и у њих се убрајају: дехисценција анастомозе („*leak*“), стриктура, фистула и синдром кратког црева (75, 37).

а. Дехисценција анастомозе је парцијални или комплетни прекид континуитета анастомозе. Ово доводи до комуникације између дигестивног тракта и екстралуминалног простора (76).

б. Фистула представља комуникацију између суседних органа или органа и спољашње средине и изграђена је од епителизованог канала, а настаје 8-30 дана након опоравка дехисценције анастомозе (76).

в. Стриктура је сужење дела дигестивне цеви, које доводи до парцијалне или комплетне интестиналне опструкције (77).

г. Синдром кратког црева представља значајну редукацију дужине црева, која настаје као последица ресекције током хируршке интервенције и утиче на функцију гастроинтестиналног тракта. Сматра се да је, код терминског новорођенчета, довољно више од 15 цм танког црева са илеоцекалном валвулом или 40 цм танког без илеоцекалне валвуле да би могло да преживи (78).

5.2. Касне постоперативне компликације, које се јављају 30 дана након хируршке интервенције (75) и ту спадају:

а. Гастроезофагеални рефлукс (ГЕР) представља ретроградно враћање желудачног садржаја у једњак (79).

б. Илеус подразумева комплетну или парцијалну, механичку или функционалну, опструкцију гастроинтестиналног тракта, што доводи до изостанка нормалних цревних покрета и померања цревног садржаја из проксималног ка дисталном крају (80).

в. Трахеомалација је структурна абнормалност хрскавице трахеје, која доводи до значајне слабости зида трахеје и онемогућава њену нормалну функцију (81).

- г. Респираторне инфекције - најчешће се јављају инфекција плућа, ателектаза, пнеумоторакс и респираторна инсуфицијенција која може да захтева примену механичке вентилације (55).
- д. Поремећај перисталтике једњака/црева подразумева поремећај брзине, снаге и координације интестиналне перисталтике, која може бити мишићног или нервног порекла (82).
- е. Деформитети грудног коша су поремећаји мускулоскелетног система, а најчешће се јављају асиметрија грудног коша и сколиоза (83).
- ф. Нарушен квалитет живота

## **2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА**

1. Утврдити учесталост испитиваних матерналних фактора, фактора плода и перинаталних фактора код пацијената са конгениталним аномалијама ГИТ-а.
2. Испитати повезаност матерналних фактора, фактора плода и перинаталних фактора са појавом раних компликација хируршког лечења конгениталних аномалија ГИТ-а.
3. Испитати повезаност матерналних фактора, фактора плода и перинаталних фактора са појавом касних компликација хируршког лечења конгениталних аномалија ГИТ-а.
4. Утврдити факторе ризика из скупа испитиваних параметара и њихову предиктивну вредност за појаву раних и касних компликација хируршког лечења конгениталних аномалија ГИТ-а, као и неповољног (смртог) исхода.

### 3. МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

#### 3.1. Тип студије, место и време истраживања

Студија је по типу клиничке, опсервационе студије у коју је укључено 196 испитаника. Испитанике чине новорођенчад (0 до 27 дана) којима је пренатално или по рођењу постављена дијагноза конгениталне аномалије ГИТ-а, а која су лечена на одељењима Неонаталне интензивне неге, Неонаталне хирургије и Неонатологије Универзитетске дечје клинике у Београду, у периоду од 1. јануара 2016. до 1. јануара 2025. године. Студија је конципирана у складу са смерницама добре клиничке праксе, и одобрена од стране Етичког одбора установе од дана 16.04.2025. под бројем 017-16/89 и Етичког одбора Медицинског факултета у Београду од дана 27.01.2025. под бројем: 27/I-7.

#### 3.2. Разврставање пацијената по групама

Испитаници су подељени у две групе:

Група 1. новорођенчад са “горњом” или високом опструкцијом ГИТ-а

Група 2. новорођенчад са “доњом” или ниском опструкцијом ГИТ-а

У групу 1 је укључено 113 новорођенчади са “горњим” или високим конгениталним аномалијама ГИТ-а у које спадају: аномалије једњака, аномалије желуца, дванаестопалачног црева, панкреаса и хепатобилијарног тракта. Групу 2 чини 83 новорођенчади са „доњим” или ниским конгениталним аномалијама ГИТ-а у које спадају: аномалије јејунума, илеума, колона и аноректалне аномалије.

#### 3.3. Испитивани параметри

Испитивањем су обухваћени следећи параметри коју су сврстани у групе:

**а. Матернални фактори:** године мајке, паритет, постојање коморбитета (*diabetes mellitus*, гестациони дијабетес, артеријска хипертензија, гестациска артеријска хипертензија, тромбофилија, епилепсија), примена медикаментозне терапије (антиепилептици, инсулин, антихипертензивни, антибиотици, нискомолекуларни хепарин) у току трудноће и током порођаја. Дијагноза гестациског дијабетеса постављена је у складу са патолошким вредностима оралног теста толеранције на глукозу (84); дијагноза хипертензије у трудноћи постављена је на основу измерених вредности крвног притиска, систолни крвни притисак 140 mmHg или више и/или дијастолни крвни притисак 90 mmHg или више (пацијенткиња у удобном седећем положају са ногама ослоњеним на под и након одмора у трајању од 2-5 минута, са манжетном прилагођеној обиму надлактице у висини десне срчне коморе) (85). Анемија у трудноћи је дефинисана вредностима хемоглобина <110 g/l (86).

**б. Неонатални фактори (фактори плода):** гестациона старост, пол, близаначка трудноћа, антропометријски параметри новорођенчета: телесна маса и дужина на рођењу, скор по Апгаровој у првом и петом минути, тип конгениталне аномалије ГИТ-а, потреба за применом механичке вентилације преоперативно, дужина спровођења механичке вентилације, дужина хоспитализације, време отпочињања пероралног уноса, потреба за алтернативним путевима нутриције, компликације од стране респираторног тракта, појава системске инфекције.

**в. Перинатални фактори:** тип зачећа (природни или потпомогнут репродуктивним технологијама), превремени порођај (порођај пре 37. недеље гестације), тип порођаја: вагинални, инструментално довршен вагинални порођај (вакуум или форцепс) или царски рез (елективни или хитан), компликације током порођаја које су узрок порођајне трауме

(асфиксија, хеморагија, повреде плода), пренатално постављена дијагноза аномалије ГИТ-а и интраутерусни застој у расту плода.

Непосредно постнатално лечење конгениталних аномалија ГИТ-а подразумева приступ класичном, отвореном оперативном техником, у једном акту или вишеетапно у зависности од нивоа урођене аномалије ГИТ-а, односно у зависности од случаја. Златни стандард у хируршком лечењу ових аномалија подразумева ресекцију атретичног места са примарном анастомозом, у случајевима атрезии једњака са великом дистанцом и претходну примену елонгационе хируршке процедуре, а у неким случајевима ниских атрезии ГИТ-а и примарно отварање ентеростоме са каснијом цревном анастомозом (2, 16, 19, 30, 33).

Постоперативне ране компликације лечења аномалија ГИТ-а у првих месец дана укључују: дехисценцију анастомозе („*leak*“), фистулу, стриктуру и синдром кратког црева (37, 75-78).

Постоперативне касне компликације лечења аномалија ГИТ-а након месец дана и обухватају: гастроезофагеални рефлукс, илеус, трахеомалацију, респираторне инфекције, поремећај перисталтике једњака/црева, деформитете грудног коша и нарушен квалитет живота (55, 75, 79-83).

### 3.4. Статистичка анализа

Подаци су приказани применом дескриптивних и инференцијалних статистичких мера. Од дескриптивних статистичких мера коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина и медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација и перцентили) и показатељи структуре исказани у процентима. За поређење испитиваних група коришћен је Пирсонов хи-квадрат тест за категоријалне податке, док је у случајевима када нису били испуњени услови за његову примену коришћен Фишеров тест тачне вероватноће. За нумеричке податке, коришћени су Студентов т-тест у случају нормалне расподеле, односно тест суме рангова у случају одступања од нормалне расподеле. За анализу предиктора раних и касних компликација коришћена је униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа уз израчунавање унакрсних односа (УО) и 95% интервала поверења (ИП). Потенцијални предиктори са значајношћу  $p < 0.05$  из униваријантне анализе укључени су у мултиваријантну логистичку регресиону анализу. Модел је формиран применом методе уноса по корацама (*Forward: Wald*), ради идентификације независних предиктора појаве раних и касних компликација. Подаци су анализирани у статистичком софтверу (*IBM SPSS Statistics, verzija 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, SAD)*). Тестирање статистичких хипотеза обављено је на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Учесталност испитиваних фактора код пацијената са конгениталним аномалијама ГИТ-а

У студију је укључено 196 новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта, лечених на одељењима Неонаталне интензивне неге, Неонаталне хирургије и Неонатологије Универзитетске дечје клинике у Београду у периоду од 1. јануара 2016. до 1. јануара 2025. године. Основне неонаталне карактеристике новорођенчади приказане су у Табели 3. Просечна гестациона старост износила је  $36,8 \pm 2,7$  недеља, док је просечна порођајна телесна маса била  $2742,6 \pm 706,6$  грама. Мушки пол је био заступљен код 57,7% новорођенчади, а близаначке трудноће су забележене код 10,2% испитаника. Просечна порођајна телесна дужина новорођенчета износила је  $48,8 \pm 4,4$  цм, док је обим главе био  $33,3 \pm 2,2$  цм. Медијана Апгар скорa у првом и петом минути била је 9. Механичка вентилација пре оперативног захвата била је неопходна код 21,4% испитаника. Медијана дужине хоспитализације износила је 21 дан, док је медијана почетка *per os* уноса хране била осмог дана живота. Алтернативни путеви исхране примењени су код три четвртине новорођенчади (75,0%). Дужина примене алтернативних путева нутриције је трајала два, а најдуже 156 дана. Постоперативна сепса дијагностикована је код 47,7% испитаника. Већина новорођенчади је успешно отпуштена са клинике (98,4%), док су три пацијента (1,6%) имала летални исход. Детаљне неонаталне карактеристике приказане су у Табели 3.

**Табела 3.** Неонатални фактори код новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта

Варијабле	n=196	% одговора
Гестациона недеља, аритметичка средина $\pm$ сд	$36,8 \pm 2,7$	99%
Пол, n (%)		
Мушки	113 (57,7)	100%
Женски	83 (42,3)	
Близанац, n (%)	20 (10,2)	100%
ПТМ, аритметичка средина $\pm$ сд	$2742,6 \pm 706,6$	100%
ПТД, аритметичка средина $\pm$ сд	$48,8 \pm 4,4$	97,4%
ОГ, аритметичка средина $\pm$ сд	$33,3 \pm 2,2$	96,4%
АС (1.минут)	9 (8-9)	99,5%
АС (5.минут)	9 (8-9)	98,5%
Преоперативна мехачнка вентилација, n (%)	42 (21,4)	100%
Дужина механичке вентилације (дан)*	7.5 (3,8-12,5)	100%
Дужина механичке вентилације (сат)*	180 (90-300)	100%
Дужина хоспитализације (дан)	21(14,2-37,5)	100%
Почетак <i>per os</i> уноса (дан)	8 (4-13)	100%
Пун <i>per os</i> унос (дан)	15 (10-24)	
Примена алтернативних путева нутриције, n (%)	147 (75,0)	100%
Дужина примене алтернативних путева нутриције (дан)↓	9 (6-15)	100%
Постоперативно сепса, n (%)	93 (47,7)	99,5%
Исход лечења, n (%)		
Отпуст	189 (98,4)	98,0%
Смртни исход	3 (1,6)	

Подаци су приказани као медијана (25ти-75-ти перцентил); \*n=42; ↓n=147

↓ПТМ-порођајна телесна маса, ПТД-порођајна телесна дужина, ОГ-обим главе, АС-Апгар скор

Просечна старост мајки износила је  $30,6 \pm 6,0$  година. Коморбидитети су забележени код 27,6% мајки. Медијана броја коморбидитета била је 1, а мајке су имале највише два коморбидитета. Најчешће хроничне болести биле су дијабетес мелитус или гестацијски дијабетес (10,2%), хипертензија или гестацијска хипертензија (10,7%) и тромбофилија (10,2%). Епилепсија је забележена код једне мајке (0,5%). Медикаментозна терапија током трудноће примењена је код 33,2% мајки. Најчешће коришћени лекови били су антихипертензиви (9,2%), антидијабетици (6,1%) и хепарин (5,6%), док су антибиотици коришћени код 3,6%, а антиепилептици код 0,5% испитаница. Детаљна дистрибуција матерналних фактора приказана је у Табели 4.

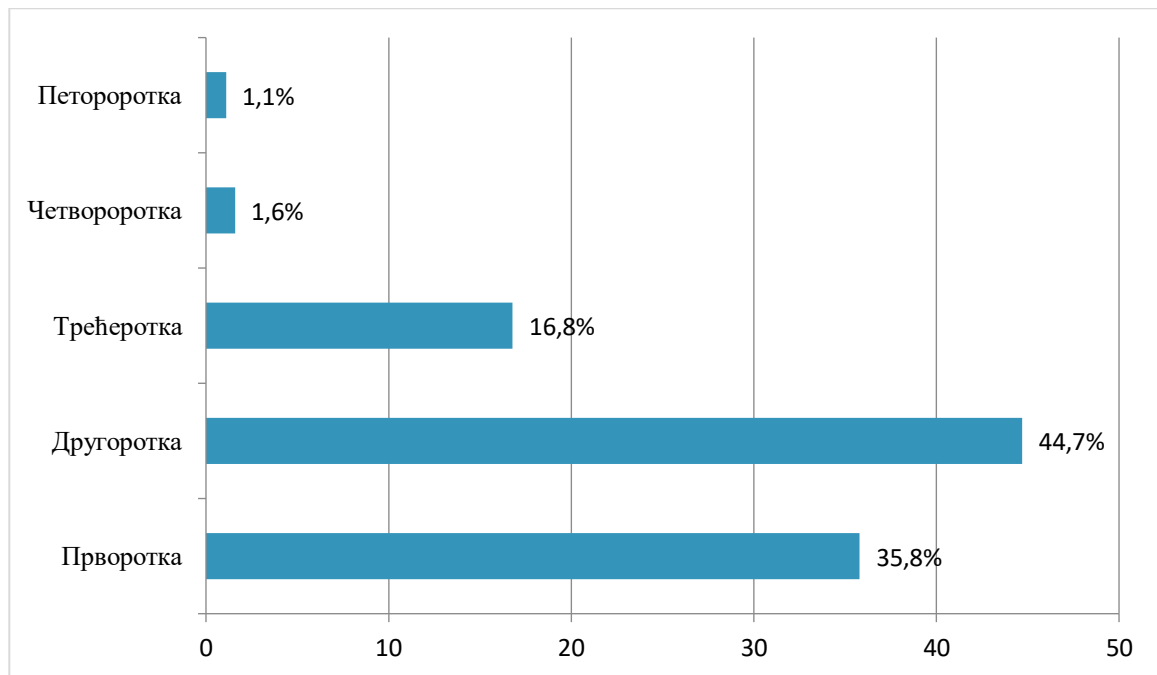
**Табела 4.** Матернални фактори код мајки новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта

Варијабле	n=196	% одговора
Старост, аритметичка средина $\pm$ сд	30,6 $\pm$ 6,0	27%
Паритет		
Примипара	68 (34,7)	96,9%
Мултипара	122 (62,2)	
Коморбидитети	54 (27,6)	100%
Број коморбидитета мајке, медијана (25ти-75-ти перцентил)*	1 (1-1)	100%
ДМ/ГДМ	20 (10,2)	100%
ХТА/ГХТА	21 (10,7)	100%
Тромбофилија	20 (10,2)	100%
Епилепсија	1 (0,5)	100%
Примена медикаментозне терапије	65 (33,2)	100%
Антидијабетици	12 (6,1)	100%
Антихипертензиви	18 (9,2)	100%
Антибиотици	7 (3,6)	100%
Хепарин	11 (5,6)	100%
Антиепилептици	1 (0,5)	100%

Подаци су приказани као n (%); \*n=54

-ДМ-дијабетес мелитус, ГДМ-гестациони дијабетес мелитус, ХТА-артеријска хипертензија, ГХТА- гестациона артеријска хипертензија

Највећи број мајки у испитиваној популацији биле су другоротке (44,7%), док је прворотки било 35,8%. Мањи удео чиниле су трећеротке (16,8%), а четвороротки и петоротки било је свега 1,6% и 1,1% респективно (Фигура 1).



**Фигура 1.** Дистрибуција испитаница према паритету

Перинатални фактори код новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта приказани су у Табели 5. Већина новорођенчади била је зачета природним путем (81,6%), док је вантелесна оплодња (ИВФ) примењена у 18,4% случајева. Превремени порођај забележен је код 38,1% испитаника. У односу на начин порођаја, царски рез је изведен код 51,0%, док је вагинални порођај обављен код 49,0% мајки. Компликације током порођаја забележене су код 46,4% случајева. Најчешће компликације биле су асфиксија (26,7%) и респираторни дистрес (36,7%), док су интракранијална хеморагија и компликације респираторног тракта новорођенчета регистроване код 11,8%, односно 8,7% испитаника. Повреда плода није забележена ни у једном случају. Пренатална дијагноза конгениталне аномалије гастроинтестиналног тракта постављена је код 23,5% новорођенчади. Интраутерини застој у расту (ИУГР) идентификован је код 35,6% испитаника, док су неонаталне компликације у целини регистроване код 75,5% новорођенчади (Табела 5).

**Табела 5.** Перинатални фактори код новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта

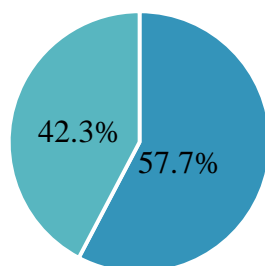
Варијабле	n=196	% одговора
Зачеће		
Природни пут	160(81,6)	100%
ИВФ	36 (18,4)	
Превремени порођај	74 (38,1)	99%
Порођај		
Царски рез	100(51,0)	100%
Вагинални порођај	96 (49,0)	
Форцепс	2 (1,0)	100%
Вакум	6 (3,1)	100%
Компликације током порођаја	91 (46,4)	100%
Асфиксија	52 (26,7)	99,5%
Интракранијална хеморагија	23 (11,8)	99,5%
Респираторни дистрес	72 (36,7)	100%

Повреда плода	0 (0,0)	100%
Компликације респираторног тракта неонатуса	17 (8,7)	99,5%
Удružена неонатална стања	148(75,5)	100%
Пренатална дијагноза	46 (23,5)	100%
ИУГР	69 (35,6)	99%

Подаци су приказани као n (%)

-ИВФ-"*in vitro fertilization*", ИУГР-интраутерини застој у расту

Дистрибуција типова атрезиде–приказана је на Фигури 2. Већина испитаника имала је „горњу“ (високу) атрезиде, регистрована код 113 новорођенчади (57,7%), док је „доња“ (ниска) атрезиде забележена код 83 испитаника (42,3%).



■ "Горњи" тип атрезиде    ■ "Доњи" тип атрезиде

**Фигура 2.** Тип атрезиде код новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта

Ране постоперативне компликације регистроване код новорођенчади приказане су у Табели 6. Најчешће рана компликација била је стриктура анастомозе, забележена код 37,2% испитаника. Синдром кратког црева се развио код 5,1% новорођенчади, док су фистула и "leak" анастомозе регистровани код по 2,0% случајева (Табела 6).

**Табела 6.** Ране постоперативне компликације код новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта

Варијабле	n=196	% одговора
"Leak" анастомозе	4 (2,0)	100%
Стриктуре	73 (37,2)	100%
Фистула	4 (2,0)	100%
Синдром кратког црева	10 (5,1)	100%

Подаци су приказани као n (%)

Најчешће касне компликације биле су дисфункција цревне перисталтике, присутна код 12,8% испитаника и гастроезофагеални рефлукс (ГЕР), који је регистрован код 10,2% деце. Илеус се јавио код 9,2% пацијената, док је деформитет грудног коша забележен код 7,7%. Трахеомалација је дијагностикована код 3,1%, а плућне инфекције код 1,0% испитаника. Код готово половине деце (46,4%) уочени су различити облици нарушеног квалитета живота током праћења (Табела 7).

**Табела 7.** Касне постоперативне компликације код новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта

Варијабле	n=196	% одговора
ГЕР	20 (10,2)	100%
Илеус	18 (9,2)	100%
Плућне инфекције	2 (1,0)	100%
Трахеомалација	6 (3,1)	100%
Поремећај перисталтике црева	25 (12,8)	100%
Деформитет грудног коша	15 (7,7)	100%
Квалитет живота	91 (46,4)	100%

Подаци су приказани као n (%)  
 -ГЕР-гастроезофагеални рефлукс

#### 4.2. Дистрибуција испитиваних фактора према типу атрезије ГИТ-а

Код поређења неонаталних фактора између новорођенчади са „горњом“ и „доњом“ атрезијом гастроинтестиналног тракта уочене су статистички значајне разлике у више параметара (Табела 8). Новорођенчад са „горњом“ атрезијом имала су статистички значајно краћу гестациону старост ( $36,5 \pm 2,5$  према  $37,4 \pm 3,0$  недеља;  $p=0,023$ ) и нижу просечну порођајну телесну масу ( $2596,5 \pm 660,5$  грама према  $2941,5 \pm 722,6$  грама;  $p=0,001$ ). Слично томе, просечна дужина новорођенчета након порођаја била је значајно мања код новорођенчади са „горњом“ атрезијом ( $p=0,016$ ). Такође, Апгар скор у првом и петом минути био је статистички значајно нижи код новорођенчади са „горњом“ атрезијом ( $p=0,010$  и  $p=0,003$ ). Механичка вентилација преоперативно је била знатно чешће неопходна код деце са „горњом“ атрезијом ( $31,0\%$  према  $8,4\%$ ;  $p < 0,001$ ), као и њено дуже трајање, изражено у данима и сатима ( $p < 0,001$ ). Код деце са „горњом“ атрезијом забележени су и дужи боравак у болници ( $p < 0,001$ ), каснији почетак *per os* исхране ( $p < 0,001$ ), као и дуже трајање ( $p=0,035$ ) и чешћа примена алтернативних путева нутриције ( $p < 0,001$ ). Исход лечења се није статистички значајно разликовао између новорођенчади са „горњом“ и „доњом“ атрезијом гастроинтестиналног тракта ( $p = 0,267$ ) (Табела 8).

**Табела 8.** Неонатални фактори према типу атрезије гастроинтестиналног тракта

Варијабле	Тип атрезије		P
	“Горња” n=113	“Доња” n=83	
Гестациона недеља, аритметичка средина±сд	$36,5 \pm 2,5$	$37,4 \pm 3,0$	<b>0,023</b>
Пол, n (%)			
Мушки	66 (58,4)	47 (56,6)	0,803
Женски	47 (41,6)	36 (43,4)	
Близанац, n (%)	15 (13,3)	5 (6,0)	0,098
ПТМ, аритметичка средина±сд	$2596,5 \pm 660,5$	$2941,5 \pm 722,6$	<b>0,001</b>
ПТД, аритметичка средина±сд	$48,2 \pm 4,1$	$49,7 \pm 4,6$	<b>0,016</b>
ОГ, аритметичка средина±сд	$33,1 \pm 2,0$	$33,6 \pm 2,4$	0,073
АС (1. минут)	8 (7,5-9)	9 (8-9)	<b>0,010</b>
АС (5. минут)	9 (8-9)	9 (9-10)	<b>0,003</b>
Преоперативна механичка вентилација, n (%)	35 (31,0)	7 (8,4)	<b>&lt;0,001</b>

Дужина механичке вентилације (дан)*	8 (5-14)	4 (2-8)	0,112
Дужина механичке вентилације (сат)*	192(120-336)	96 (48-192)	0,112
Дужина хоспитализације (дан)	27 (19-43,5)	15(11-23)	<b>&lt;0,001</b>
Почетак пер ос уноса (дан)	10 (7-16)	4 (3-9)	<b>&lt;0,001</b>
Пун пер ос унос (дан)	20,5(14-29,5)	10 (6-15)	<b>&lt;0,001</b>
Примена алтернативних путева нутриције, n (%)	106 (93,8)	41 (49,4)	<b>&lt;0,001</b>
Дужина примене алтернативних путева нутриције (дан) †	10 (7-16)	8 (5-13)	<b>0,035</b>
Постоперативно сепса, n (%)	60 (53,6)	33 (39,8)	0,056
Исход лечења, n (%)			
Отпуст	109 (97,03)	80 (100,0)	0,267
Смртни исход	3 (2,7)	0 (0,0)	

Подаци су приказани као медијана (25ти-75-ти перцентил); \*n=42; †n=147

-ПТМ-порођајна телесна маса, ПГД-порођајна телесна дужина, ОГ-обим главе, АС-Апгар скор

У Табели 9 приказани су матернални фактори према типу атрезације гастроинтестиналног тракта. Просечна старост мајки се није статистички значајно разликовала између група ( $p=0,578$ ), док су коморбидитети били чешћи код мајки деце са „горњом“ атрезацијом (33,6% према 19,3%;  $p=0,026$ ). Дијабетес мелитус или гестациски дијабетес били су присутни чешће код мајки деце са „горњом“ атрезацијом (14,2% према 4,8%;  $p=0,033$ ). Учесталост хипертензије, тромбофилије, епилепсије и примене медикаментозне терапије током трудноће није се статистички значајно разликовала између група ( $p >0,050$ ). Слично томе, у погледу врсте терапије, нису утврђене значајне разлике између мајки новорођенчади са „горњом“ и „доњом“ атрезацијом гастроинтестиналног тракта (Табела 9).

**Табела 9.** Матернални фактори према типу атрезације гастроинтестиналног тракта

Варијабле	Тип атрезације		P
	“Горња” n=113	“Доња” n=83	
Старост, аритметичка средина±сд	31,0±6,5	30,1±5,6	0,578
Паритет			
Примипара	48(43,2)	20(25,3)	<b>0,011</b>
Мултипара	63(56,8)	59(74,7)	
Коморбидитети	38(33,6)	16(19,3)	<b>0,026</b>
Број коморбидитета мајке, медијана (25ти-75-ти перцентил)*	1 (1-1)	1 (1-1)	0,601
ДМ/ГДМ	16(14,2)	4 (4,8)	<b>0,033</b>
ХТА/ГХТА	14(12,4)	7 (8,4)	0,376
Тромбофилија	12(10,6)	8 (9,6)	0,823
Епилепсија	1 (0,9)	0 (0,0)	0,390
Примена медикаментозне терапије	43(38,1)	22(26,5)	0,090
Антидијабетици	9 (8,0)	3 (3,6)	0,209
Антихипертензиви	13(11,5)	5 (6,0)	0,189
Антибиотици	3 (2,7)	4 (4,8)	0,460
Хепарин	6 (5,3)	5 (6,0)	1,000
Антиепилептици	1 (0,9)	0 (0,0)	1,000

Подаци су приказани као n (%); \*n=54

-ДМ-дијабетес мелитус, ГДМ-гестациони дијабетес мелитус, ХТА-артеријска хипертензија, ГХТА- гестациона артеријска хипертензија

У Табели 10 приказани су перинатални фактори према типу атрезиије гастроинтестиналног тракта. Превремени порођај био је статистички значајно чешћи код новорођенчади са „горњом“ атрезиијом (47,3% према 26,5%;  $p=0,002$ ). Компликације током порођаја су такође забележене чешће у групи са „горњом“ атрезиијом (54,9% према 34,9%;  $p=0,006$ ), као и респираторни дистрес који се статистички значајно чешће јављао код ове групе новорођенчади (50,4% према 18,1%;  $p<0,001$ ). Пренатална дијагноза конгениталне аномалије гастроинтестиналног тракта постављена је код 34,5% деце са „горњом“ атрезиијом, док је у групи са „доњом“ атрезиијом била знатно ређа (8,4%;  $p<0,001$ ). ИУГР био је такође учесталији код деце са „горњом“ атрезиијом (43,8% према 24,4%;  $p=0,005$ ). Укупне неонаталне компликације забележене су код 85,0% новорођенчади са „горњом“ атрезиијом и 62,7% са „доњом“ ( $p<0,001$ ). Учесталост начина зачећа, типа порођаја, асфиксије, интракранијалне хеморагије и компликација респираторног тракта неонатуса није се статистички значајно разликовала између група ( $p>0,050$ ) (Табела 10)

**Табела 10.** Перинатални фактори према типу атрезиије гастроинтестиналног тракта

Варијабле	Тип атрезиије		P
	“Горња” n=113	“Доња” n=83	
Зачеће			
Природни пут	89 (78,8)	71 (85,5)	0,226
ИВФ	24 (21,2)	12 (14,5)	
Превремени порођај	53 (47,3)	21 (26,5)	<b>0,002</b>
Порођај			
Царски рез	59 (52,2)	41 (49,4)	0,697
Вагинални порођај	54 (47,8)	42 (50,6)	
Форцепс	1 (0,9)	1 (1,2)	1,000
Вакум	2 (1,8)	4 (4,8)	0,244
Компликације током порођаја	62 (54,9)	29 (34,9)	<b>0,006</b>
Асфиксија	34 (30,1)	18 (22,0)	0,205
Интракранијална хеморагија	16 (14,3)	7 (8,4)	0,210
Респираторни дистрес	57 (50,4)	15 (18,1)	<b>&lt;0,001</b>
Компликације респираторног тракта неонатуса	13 (11,6)	4 (4,8)	0,097
Удружена неонатална стања	96 (85,0)	52 (62,7)	<b>&lt;0,001</b>
Пренатална дијагноза	39 (34,5)	7 (8,4)	<b>&lt;0,001</b>
ИУГР	49 (43,8)	20 (24,4)	<b>0,005</b>

Подаци су приказани као n (%)

-ИВФ-“*in vitro fertilization*”, ИУГР-интраутерини застој у расту

Анализом раних постоперативних компликација утврђено је да су оне статистички значајно чешће код новорођенчади са „горњом“ атрезиијом гастроинтестиналног тракта. Више од половине пацијената из ове групе (59,3%) развило је неку од раних компликација, док је у групи са „доњом“ атрезиијом тај проценат био знатно мањи (28,9%;  $p<0,001$ ). Најчешћа рана компликација била је стриктура анастомозе, присутна код готово половине деце са „горњом“ атрезиијом (48,7%), док је у групи са „доњом“ атрезиијом забележена код 21,7% испитаника ( $p<0,001$ ). Учесталост других раних компликација, укључујући „*leak*“ настомозе, фистулу и синдром кратког црева, није се статистички значајно разликовала између група ( $p>0,050$ ) (Табела 11).

### 4.3. Дистрибуција раних и касних постоперативних компликација према типу атрезије ГИТ-а

**Табела 11.** Ране постоперативне компликације према типу атрезије гастроинтестиналног тракта

Варијабле	Тип атрезије		P
	“Горња” n=113	“Доња” n=83	
„Leak“анастомозе	3 (2,7)	1 (1,2)	0,639
Стриктуре	55(48,7)	18(21,7)	<b>&lt;0,001</b>
Фистула	2 (1,8)	2 (2,4)	1,000
Синдром кратког црева	7 (6,2)	3 (3,6)	0,522
Ране компликације			
Не	46(40,7)	59(71,7)	<b>&lt;0,001</b>
Да	67(59,3)	24(28,9)	

Подаци су приказани као n (%)

Касне постоперативне компликације биле су статистички значајно чешће код новорођенчади са „горњом“ атрезијом гастроинтестиналног тракта него код деце са „доњом“ атрезијом (57,5% према 31,3%;  $p < 0,001$ ). Најизраженија разлика уочена је у појави ГЕР-а, који је регистрован код 17,7% деце са „горњом“ атрезијом, док у групи са „доњом“ атрезијом није забележен ниједан случај ( $p < 0,001$ ). Илеус, поремећаји цревне перисталтике, трахеомалација, деформитет грудног коша и плућне инфекције јављали су се ређе и без статистички значајне разлике између испитиваних група ( $p > 0,050$ ). Међутим, нарушен квалитет живота био је статистички значајно чешћи код деце са „горњом“ атрезијом (57,5% према 31,3%;  $p < 0,001$ ) (Табела 12).

**Табела 12.** Касне постоперативне компликације према типу атрезије гастроинтестиналног тракта

Варијабле	Тип атрезије		P
	“Горња” n=113	“Доња” n=83	
ГЕР	20(17,7)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001</b>
Илеус	12(10,6)	6 (7,2)	0,417
Плућне инфекције	1 (0,9)	1 (1,2)	1,000
Трахеомалација	5 (4,4)	1 (1,2)	0,404
Поремећај перисталтике црева	17(15,0)	8 (9,6)	0,262
Деформитет грудног коша	11 (9,7)	4 (4,8)	0,201
Квалитет живота	65(57,5)	26(31,3)	<b>&lt;0,001</b>
Касне компликације			
Не	48(42,5)	57(68,7)	<b>&lt;0,001</b>
Да	65(57,5)	26(31,3)	

Подаци су приказани као n (%)

\*ГЕР-гастрозофагеални рефлукс

#### 4.4. Повезаност испитиваних фактора са појавом раних и појавом касних постоперативних компликација у испитivanoј групи пацијената

Неонатални фактори у односу на присуство раних постоперативних компликација приказани су у Табели 13. Новорођенчад која су развила ране компликације имала су статистички значајно краћу гестациону старост ( $36,3 \pm 2,7$  према  $37,3 \pm 2,7$  недеља;  $p=0,018$ ) и нижу порођајну телесну масу ( $2594,8 \pm 624,0$  грама према  $2870,7 \pm 750,7$  грама;  $p=0,005$ ). Апгар скор у првом и петом минути био је значајно нижи код деце са компликацијама ( $p < 0,001$  и  $p = 0,004$ ). Преоперативна механичка вентилација била је значајно чешће неопходна код деце која су развила ране компликације ( $31,9\%$  према  $12,4\%$ ;  $p < 0,001$ ). Такође, дужина хоспитализације ( $33$  према  $17$  дана;  $p < 0,001$ ) и време до започињања пер ос исхране ( $10$  према  $6$  дана;  $p < 0,001$ ) су биле продужене у групи новорођенчади која су развила ране компликације. Деца са раним компликацијама касније су достигала пун пер ос унос ( $p < 0,001$ ) и чешће су захтевала примену алтернативних путева нутриције ( $p=0,026$ ), уз дуже трајање њихове примене ( $p < 0,001$ ). Постоперативна сепса била је знатно чешћа код деце са компликацијама ( $66,7\%$  према  $31,4\%$ ;  $p < 0,001$ ). Остали фактори, укључујући пол, дужину и обим новорођенчета, нису показали статистички значајну повезаност са појавом раних компликација ( $p > 0,050$ ) (Табела 13).

**Табела 13.** Неонатални фактори у односу на присуство раних постоперативних компликација

Варијабле	Ране компликације		p
	Не n=105	Да n=91	
Гестациона недеља, аритметичка средина $\pm$ сд	$37,3 \pm 2,7$	$36,3 \pm 2,7$	<b>0,018</b>
Пол, n (%)			
Мушки	58 (55,2)	55 (60,4)	0,462
Женски	47 (44,8)	36 (36,9)	
Близанац, n (%)	7 (6,7)	13 (14,3)	0,079
ПТМ, аритметичка средина $\pm$ сд	$2870,7 \pm 750,7$	$2594,8 \pm 624,0$	<b>0,005</b>
ПТД, аритметичка средина $\pm$ сд	$49,4 \pm 4,7$	$48,2 \pm 3,8$	0,063
ОГ, аритметичка средина $\pm$ сд	$33,5 \pm 2,3$	$33,1 \pm 2,0$	0,224
АС (1. минут)	9 (8-9)	8 (7-9)	<b>&lt;0,001</b>
АС (5. минут)	9 (9-10)	9 (8-9)	<b>0,004</b>
Преоперативна механичка вентилација, n (%)	13 (12,4)	29 (31,9)	<b>&lt;0,001</b>
Дужина механичке вентилације (дан)*	6 (3,5-9)	8 (3,5-14)	0,269
Дужина механичке вентилације (сат)*	144 (84-216)	192 (84-336)	0,269
Дужина хоспитализације (дан)	17 (12-23,5)	33 (16-54)	<b>&lt;0,001</b>
Почетак пер ос уноса (дан)	6 (3-9)	10 (7-17)	<b>&lt;0,001</b>
Пун пер ос унос (дан)	12 (7,5-17)	23 (14-30)	<b>&lt;0,001</b>
Примена алтернативних путева нутриције, n (%)	72 (68,6)	75 (82,4)	0,026
Дужина примене алтернативних путева нутриције (дан)‡	7 (5-10,8)	12 (8-18)	<b>&lt;0,001</b>
Постоперативно сепса, n (%)	33 (31,4)	60 (66,7)	<b>&lt;0,001</b>
Исход лечења, n (%)			
Отпуст	102 (100,0)	87 (96,7)	0,101
Смртни исход	0 (0,0)	3 (3,3)	

Подаци су приказани као медијана (25ти-75-ти перцентил); \*n=42; ‡n=147

Старост мајки се није разликовала између група ( $p=0,999$ ), међутим, коморбидитети су били статистички значајно чешћи код мајки деце која су развила ране компликације (39,6% према 17,1%;  $p<0,001$ ). Дијабетес мелитус или гестацијски дијабетес забележени су чешће у групи мајки чија су деца имала ране компликације (15,4% према 5,7%;  $p=0,026$ ). Примена медикаментозне терапије била је такође статистички значајно учесталија у овој групи (41,8% према 25,7%;  $p=0,017$ ). Учесталост хипертензије, тромбофилије, епилепсије и појединачних група лекова (антидијабетици, антихипертензивни, антибиотици, хепарин и антиепилептици) није се статистички значајно разликовала између мајки деце са и без раних компликација ( $p>0,050$ ) (Табела 14).

**Табела 14.** Матернални фактори у односу на присуство раних постоперативних компликација

Варијабле	Ране компликације		p
	Не n=105	Да n=91	
Старост, аритметичка средина±сд	30,6±6,1	30,6±6,0	0,999
Паритет			
Примипара	34(33,4)	34(38,2)	0,515
Мултипара	67(66,3)	55(61,8)	
Коморбидитети	18(17,1)	36(39,6)	<b>&lt;0,001</b>
Број коморбидитета мајке, медијана (25ти-75-ти перцентил)	1 (1-1,3)	1 (1-1)	0,283
ДМ/ГДМ	6 (5,7)	14(15,4)	<b>0,026</b>
ХТА/ГХТА	9 (8,6)	12(13,2)	0,297
Тромбофилија	7 (6,7)	13(14,3)	0,079
Епилепсија	0 (0,0)	1 (1,1)	0,464
Примена медикаментозне терапије	27(25,7)	38(41,8)	<b>0,017</b>
Антидијабетици	5 (4,8)	7 (7,7)	0,393
Антихипертензивни	6 (5,7)	12(13,2)	0,071
Антибиотици	3 (2,9)	4 (4,4)	0,706
Хепарин	5 (4,8)	6 (6,6)	0,578
Антиепилептици	0 (0,0)	1(1,1)	0,464

Подаци су приказани као n (%); \*n=54

-ДМ-дијабетес мелитус, ГДМ-гестациони дијабетес мелитус, ХТА-артеријска хипертензија, ГХТА- гестациона артеријска хипертензија

Превремени порођај био је статистички значајно учесталији код новорођенчади која су развила ране компликације (46,7% према 30,8%;  $p=0,023$ ). Компликације током порођаја забележене су код 62,6% деце са раним компликацијама, у поређењу са 32,4% у групи без компликација ( $p<0,001$ ). Респираторни дистрес се чешће јављао у групи деце са раним компликацијама (47,3% према 27,6%;  $p=0,004$ ), као и асфиксија ( $p=0,029$ ). Пренатална дијагноза конгениталне аномалије гастроинтестиналног тракта постављена је статистички значајно чешће у групи деце са компликацијама (31,9% према 16,2%;  $p=0,010$ ). Начин зачећа, тип порођаја, интракранијална хеморагија и компликације респираторног тракта неонатуса нису показали статистички значајне разлике између група ( $p>0,050$ ) (Табела 15).

**Табела 15.** Перинатални фактори у односу на присуство раних постоперативних компликација

Варијабле	Ране компликације		P
	Не n=105	Да n=91	
Зачеће			
Природни пут	88(83,8)	72(79,1)	0,398
ИВФ	17(16,2)	19(20,9)	
Превремени порођај	32(30,8)	42(46,7)	<b>0,023</b>
Порођај			
Царски рез	48(45,7)	52(57,1)	0,110
Вагинални порођај	57(54,3)	39(42,9)	
Форцепс	2 (1,9)	0 (0,0)	0,500
Вакум	3 (2,9)	3 (3,3)	0,859
Компликације током порођаја	34(32,4)	57(62,6)	<b>&lt;0,001</b>
Асфиксија	21(20,2)	31(34,1)	<b>0,029</b>
Интракранијална хеморагија	9 (8,6)	14(15,6)	0,132
Респираторни дистрес	29(27,6)	43(47,3)	<b>0,004</b>
Компликације респираторног тракта неонатуса	6 (5,8)	11(12,1)	0,119
Удružена неонатална стања	69(65,7)	79(86,8)	<b>0,001</b>
Пренатална дијагноза	17(16,2)	29(31,9)	<b>0,010</b>
ИУГР	30(28,8)	39(43,3)	<b>0,036</b>

Подаци су приказани као n (%)

-ИВФ-“*in vitro fertilization*”, ИУГР-интраутерини застој у расту

Код новорођенчади која су развила касне постоперативне компликације уочене су бројне значајне разлике у неонаталним карактеристикама у поређењу са децом без касних компликација (Табела 16). Новорођенчад која су развила касне постоперативне компликације имала су краћу гестациону старост ( $36,1 \pm 3,1$  према  $37,5 \pm 2,2$  недеље;  $p < 0,001$ ) и нижу просечну порођајну телесну масу ( $2528,4 \pm 737,9$  грама према  $2928,3 \pm 624,6$  грама;  $p < 0,001$ ). Такође, просечна порођајна дужина и обим главе били су мањи код деце са касним компликацијама у поређењу са децом која нису имала касне компликације ( $p = 0,002$  и  $p = 0,007$ ). Апгар скор у првом и петом минути био је статистички значајно нижи у групи деце са касним компликацијама ( $p < 0,001$ ), док је преоперативна механичка вентилација била чешће неопходна (34,1% према 10,5%;  $p < 0,001$ ). Дужина хоспитализације била је дужа код деце са касним компликацијама (33 према 17 дана;  $p < 0,001$ ), а почетак и постизање пуног пер ос уноса хране били су одложени ( $p < 0,001$  за оба параметра). Примена алтернативних путева нутриције била је учесталија код новорођенчади која су развила касне компликације (85,7% према 65,7%;  $p = 0,001$ ), уз дуже трајање њихове примене ( $p < 0,001$ ). Постоперативна сепса била је такође била статистички знатно чешћа код деце са касним компликацијама (67,0% према 30,8%;  $p < 0,001$ ). Учесталост близаначких трудноћа била је виша у истој групи ( $p = 0,026$ ), док пол, исход лечења и трајање механичке вентилације нису показали статистички значајну разлику између група ( $p > 0,050$ ) (Табела 16).

**Табела 16.** Неонатални фактори у односу на присуство касних постоперативних компликација

Варијабле	Касне компликације		p
	Не n=105	Да n=91	
Гестациона недеља, аритметичка средина±сд	37,5±2,2	36,1±3,1	<b>&lt;0,001</b>
Пол, n (%)			
Мушки	60 (57,1)	53 (58,2)	0,877
Женски	45 (42,9)	38 (41,8)	
Близанац, n (%)	6 (5,7)	14 (15,4)	<b>0,026</b>
ПТМ, аритметичка средина±сд	2928,3±624,6	2528,4±737,9	<b>&lt;0,001</b>
ПТД, аритметичка средина±сд	49,8±3,4	47,8±5,1	<b>0,002</b>
ОГ, аритметичка средина±сд	33,7±1,9	32,9±2,4	<b>0,007</b>
АС (1. минут)	9 (8-9)	8 (7-9)	<b>&lt;0,001</b>
АС (5. минут)	9 (9-10)	9 (8-9)	<b>&lt;0,001</b>
Преоперативна механичка вентилација, n (%)	11 (10,5)	31 (34,1)	<b>&lt;0,001</b>
Дужина механичке вентилације (дан)*	4 (3-12)	8 (5-14)	0,422
Дужина механичке вентилације (саг)*	96 (72-288)	192 (120-336)	0,422
Дужина хоспитализације (дан)	17 (12-23,5)	33 (20-50)	<b>&lt;0,001</b>
Почетак пер ос уноса (дан)	7 (3-9)	10 (7-17)	<b>&lt;0,001</b>
Пун пер ос унос (дан)	14 (8-18,5)	20,5 (12-30)	<b>&lt;0,001</b>
Примена алтернативних путева нутриције, n (%)	69 (65,7)	78 (85,7)	<b>0,001</b>
Дужина примене алтернативних путева нутриције (дан)↓	7 (5-11,5)	12 (7-18)	<b>&lt;0,001</b>
Постоперативно сепса, n (%)	32 (30,8)	61 (67,0)	<b>&lt;0,001</b>
Исход лечења, n (%)			
Отпуст	103 (100,0)	86 (96,6)	0,098
Смртни исход	0 (0,0)	3 (3,4)	

Подаци су приказани као медијана (25ти-75-ти перцентил); \*n=42; ↓n=147

-ПТМ-порођајна телесна маса, ПТД-порођајна телесна дужина, ОГ-обим главе, АС-Апгар скор

Матернални фактори у односу на присуство касних постоперативних компликација приказани су у Табели 17. Мајке деце која су развила касне компликације имале су статистички значајно чешћу појаву коморбидитета (42,9% према 14,3%;  $p<0,001$ ). Најчешће хроничне болести биле су дијабетес мелитус или гестацијски дијабетес (18,7% према 2,9%;  $p<0,001$ ) и хипертензија (17,6% према 4,8%;  $p=0,004$ ). Старост мајки није се значајно разликовала између група ( $p=0,492$ ). Примена медикаментозне терапије током трудноће била је учесталија код мајки деце са касним компликацијама (42,9% према 24,8%;  $p=0,007$ ). Међу појединачним врстама терапије, мајке новорођенчади која су развиле касне компликације су статистички значајно чешће користиле антихипертензиве (16,5% према 2,9%;  $p=0,001$ ) и антидијабетике (11,0% према 1,9%;  $p=0,008$ ). Остали лекови, укључујући антибиотике, хепарин и антиепилептике, као и присуство тромбофилије и епилепсије, нису показали статистички значајну повезаност са појавом касних компликација ( $p>0,050$ ) (Табела 17).

**Табела 17.** Матернални фактори у односу на присуство касних постоперативних компликација

Варијабле	Касне компликације		P
	Не n=105	Да n=91	
Старост, аритметичка средина±сд	31,1±5,8	30,0±6,2	0,492
Паритет			
Примипара	29(29,0)	39(43,3)	<b>0,040</b>
Мултипара	71(71,0)	51(56,7)	
Коморбидитети	15(14,3)	39(42,9)	<b>&lt;0,001</b>
Број коморбидитета мајке, медијана (25ти-75-ти перцентил)*	1 (1-1)	1 (1-1)	0,300
ДМ/ГДМ	3 (2,9)	17(18,7)	<b>&lt;0,001</b>
ХТА/ГХТА	5 (4,8)	16(17,6)	<b>0,004</b>
Тромбофилија	7 (6,7)	13(14,3)	0,079
Епилепсија	1 (1,0)	0 (0,0)	1,000
Примена медикаментозне терапије	26(24,8)	39(42,9)	<b>0,007</b>
Антидијабетици	2 (1,9)	10(11,0)	<b>0,008</b>
Антихипертензивни	3 (2,9)	15(16,5)	<b>0,001</b>
Антибиотици	3 (2,9)	4 (4,4)	0,706
Хепарин	5 (4,8)	6 (6,6)	0,578
Антиепилептици	1 (1,0)	0 (0,0)	1,000

Подаци су приказани као n (%); \*n=54

-ДМ-дијабетес мелитус, ГДМ-гестациони дијабетес мелитус, ХТА-артеријска хипертензија, ГХТА- гестациона артеријска хипертензија

У Табели 18 приказани су перинатални фактори у односу на присуство касних постоперативних компликација новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта. Превремени порођај био је статистички значајно чешћи код новорођенчади која су развила касне компликације (46,2% према 31,1%;  $p = 0,031$ ), као и компликације током порођаја (59,3% према 35,2%;  $p = 0,001$ ). Асфиксија при рођењу забележена је готово двоструко чешће код деце са касним компликацијама (38,5% према 16,3%;  $p < 0,001$ ), као и интракранијална хеморагија (18,7% према 5,8%;  $p = 0,005$ ) и респираторни дистрес (54,9% према 21,0%;  $p < 0,001$ ) који су такође били статистички значајно учесталији у истој групи. Компликације респираторног тракта новорођенчета регистроване су чешће код деце са касним компликацијама у односу на децу која нису развила касне компликације (13,2% према 4,8%;  $p = 0,039$ ). ИУГР је такође био статистички значајно учесталији код деце са касним компликацијама (49,5% према 23,3%;  $p < 0,001$ ). Начин зачећа, тип порођаја и пренатална дијагноза конгениталне аномалије гастроинтестиналног тракта нису показали статистички значајне разлике између група ( $p > 0,050$ ) (Табела 18).

**Табела 18.** Перинатални фактори у односу на присуство касних постоперативних компликација

Варијабле	Касне компликације		P
	Не n=105	Да n=91	
Зачеће			
Природни пут	90(85,7)	70(76,9)	0,113
ИВФ	15(14,3)	21(23,1)	
Превремени порођај	32(31,1)	42(46,2)	<b>0,031</b>
Порођај			<b>0,653</b>

Царски рез	52(49,5)	48(52,7)	
Вагинални порођај	53(50,5)	43(47,3)	
Форцепс	1 (1,0)	1 (1,1)	1,000
Вакум	5 (4,8)	1 (1,1)	0,219
Компликације током порођаја	37(35,2)	54(59,3)	<b>0,001</b>
Асфиксија	17(16,3)	35(38,5)	<b>&lt;0,001</b>
Интракранијална хеморагија	6 (5,8)	17(18,7)	<b>0,005</b>
Респираторни дистрес	22(21,0)	50(54,9)	<b>&lt;0,001</b>
Компликације респираторног тракта неонатуса	5 (4,8)	12(13,2)	<b>0,039</b>
Удružена неонатална стања	69(65,7)	79(86,8)	<b>0,001</b>
Пренатална дијагноза	22(21,0)	24(26,4)	0,372
ИУГР	24(23,3)	45(49,5)	<b>&lt;0,001</b>

Подаци су приказани као n (%)

-ИВФ-"*in vitro fertilization*", ИУГР-интраутерини застој у расту

#### 4.5. Предиктори раних и касних компликација у униваријантној и мултиваријантној логистичкој регресионој анализи

Резултати униваријантне логистичке регресионе анализе приказани су у Табели 19 и указују на више неонаталних, матерналних и перинаталних фактора који значајно утичу на појаву раних постоперативних компликација. Од неонаталних фактора, значајним предикторима компликација показали су се краћа гестациона старост ( $УО=0,879$ ;  $p=0,021$ ), нижа порођајна телесна маса ( $УО=0,999$ ;  $p=0,007$ ), нижи Апгар скор у првом и петом минути ( $УО=0,710$ ;  $p=0,003$ ; и  $УО=0,740$ ;  $p=0,009$ ) и потреба за преоперативном механичком вентилацијом ( $УО=3,310$ ;  $p=0,001$ ). Повећан ризик од раних постоперативних компликација био је повезан и са дужином хоспитализације ( $УО=1,056$ ;  $p<0,001$ ), одложеном почетком пер ос исхране ( $УО=1,148$ ;  $p<0,001$ ) и каснијим достизањем пуног пер ос уноса ( $УО=1,077$ ;  $p<0,001$ ). Присуство постоперативне сепсе ( $УО=4,364$ ;  $p<0,001$ ) и примена алтернативних путева нутриције ( $УО=2,148$ ;  $p=0,027$ ) додатно су повећавали вероватноћу развоја раних постоперативних компликација. Од матерналних фактора, коморбидитети мајке ( $УО=3,164$ ;  $p=0,001$ ), број коморбидитета мајке ( $УО=2,237$ ;  $p=0,004$ ), дијабетес мелитус или гестацијски дијабетес ( $УО=3,000$ ;  $p=0,032$ ) и примена медикаментозне терапије током трудноће ( $УО=2,071$ ;  $p=0,018$ ) показали су се статистички значајним предикторима раних компликација у униваријантној логистичкој регресионој анализи. Међу перинаталним факторима, превремени порођај ( $УО=1,969$ ;  $p=0,024$ ), компликације током порођаја ( $УО=3,501$ ;  $p<0,001$ ), асфиксија ( $УО=2,042$ ;  $p=0,030$ ), респираторни дистрес ( $УО=2,348$ ;  $p=0,005$ ), пренатална дијагноза конгениталне аномалије гастроинтестиналног тракта ( $УО=2,421$ ;  $p=0,011$ ) и интраутерини застој у расту ( $УО=1,886$ ;  $p=0,037$ ) показали су се као статистички значајни фактори који повећавају шансу за појаву раних постоперативних компликација код новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта (Табела 19).

**Табела 19.** Униваријантна логистичка регресиона анализа са раним постоперативним компликацијама као зависном варијаблом

Варијабле	УО	95%	
		Интервал поверења	P
<b>Неонатални фактори</b>			
Гестациона недеља	0,879	0,788-0,980	<b>0,021</b>
Пол	0,808	0,457-1,428	0,463
Близанац	2,333	0,888-6,129	0,086
ПТМ	0,999	0,999-1,000	<b>0,007</b>

ПТД	0,938	0,876-1,005	0,068
ОГ	0,921	0,806-1,052	0,225
АС (1.минут)	0,710	0,567-0,889	<b>0,003</b>
АС (5. минут)	0,740	0,591-0,927	<b>0,009</b>
Преоперативна механичка вентилација	3,310	1,597-6,683	<b>0,001</b>
Дужина механичке вентилације (дан)*	1,074	0,954-1,209	0,241
Дужина механичке вентилације (сат)*	1,003	0,998-1,008	0,241
Дужина хоспитализације (дан)	1,056	1,034-1,078	<b>&lt;0,001</b>
Почетак пер ос уноса (дан)	1,148	1,008-1,211	<b>&lt;0,001</b>
Пун пер ос унос (дан)	1,077	1,043-1,112	<b>&lt;0,001</b>
Примена алтернативних путева нутриције	2,148	1,089-4,237	<b>0,027</b>
Дужина примене алтернативних путева нутриције (дан)‡	1,136	1,067-1,209	<b>&lt;0,001</b>
Постоперативно сепса	4,364	2,391-7,963	<b>&lt;0,001</b>
Тип атрезије	0,279	0,153-0,151	<b>&lt;0,001</b>
<b>Матернални фактори</b>			
Старост мајке	1,000	0,912-1,096	0,999
Паритет	0,821	0,453-1,487	0,515
Коморбидитети мајке	3,164	1,637-6,114	<b>0,001</b>
Број коморбидитета мајке	2,237	1,287-3,890	<b>0,004</b>
ДМ/ГДМ	3,000	1,102-8,168	<b>0,032</b>
ХТА/ГХТА	1,620	0,650-4,042	0,301
Тромбофилија	2,333	0,888-6,129	0,086
Примена медикаментозне терапије	2,071	1,132-3,790	<b>0,018</b>
Антидијабетици	1,667	0,510-5,444	0,398
Антихипертензивни	2,506	0,901-6,976	0,079
Антибиотици	1,563	0,341-7,176	0,566
Хепарин	1,412	0,416-4,789	0,580
<b>Перинатални фактори</b>			
Зачеће	1,366	0,662-2,820	0,399
Превремени порођај	1,969	1,094-3,542	<b>0,024</b>
Порођај	0,632	0,359-1,112	0,111
Вакум	1,159	0,228-5,889	0,859
Компликације током порођаја	3,501	1,942-6,312	<b>&lt;0,001</b>
Асфиксија	2,042	1,070-3,896	<b>0,030</b>
Интракранијална хеморагија	1,965	0,807-4,784	0,137
Респираторни дистрес	2,348	1,297-4,251	<b>0,005</b>
Компликације респираторног тракта неонатуса	2,246	0,796-6,339	0,126
Удružена неонатална стања	3,435	1,657-7,119	<b>0,001</b>
Пренатална дијагноза	2,421	1,225-4,785	<b>0,011</b>
ИУГР	1,886	1,041-3,419	<b>0,037</b>

УО-унакрсни однос \*n=42; ‡n=147

-ПТМ-порођајна телесна маса, ПТД-порођајна телесна дужина, ОГ-обим главе, АС-Апгар скор, ДМ-дијабетес мелитус, ГДМ-гестациони дијабетес мелитус, ХТА-артеријска хипертензија, ГХТА- гестациона артеријска хипертензија, ИУГР-интраутерини застој у расту

У мултиваријантном логистичком моделу, независни предиктори појаве раних постоперативних компликација били су тип атрезиије, коморбидитети мајке и компликације током порођаја (Табела 20). Новорођенчад са „горњом“ атрезиијом гастроинтестиналног тракта имала су значајно већи ризик од развоја раних компликација у поређењу са децом са „доњом“ атрезиијом (УО=0,352; 95% ИП=0,183-0,676;  $p=0,002$ ). Присуство коморбидитета код мајке повећавало је вероватноћу појаве раних компликација за око 2,5 пута (УО=2,585; 95% ИП=1,277-5,233;  $p=0,008$ ). Такође, компликације током порођаја биле су снажан независни предиктор раних компликација (УО=2,952; 95% ИП=1,571-5,549;  $p=0,001$ ) (Табела 20). Остале анализиране варијабле: гестациона недеља, Апгар скор у 5. минути, преоперативна механичка вентилација, пренатална дијагноза и интраутерини застој у расту (ИУГР) нису задржале статистичку значајност у мултиваријантном моделу ( $p>0,050$ ).

**Табела 20.** Мултиваријантна логистичка регресиона анализа са раним постоперативним компликацијама као зависном варијаблом

Варијабле	УО	95%	p
		Интервал поверења	
Тип атрезиије	0,352	0,183-0,676	<b>0,002</b>
Коморбидитети мајке	2,585	1,277-5,233	<b>0,009</b>
Компликације током порођаја	2,952	1,571-5,549	<b>0,001</b>

УО-унакрсни однос

У униваријантној логистичкој регресионој анализи са појавом касних постоперативних компликација као зависном варијаблом, идентификовано је више фактора који су показали статистички значајну повезаност (Табела 21). Од неонаталних фактора, значајни су били гестациона недеља (УО=0,805;  $p<0,001$ ), порођајна телесна маса (УО=0,999;  $p<0,001$ ), дужина новорођенчета (УО=0,825;  $p=0,009$ ), Апгар скор у 1. и 5. минути (УО=0,624;  $p=0,001$  и УО=0,657;  $p=0,001$ ), преоперативна механичка вентилација (УО=4,415;  $p<0,001$ ), дужина хоспитализације (УО=1,046;  $p<0,001$ ), почетак и пун пер ос унос (УО=1,116;  $p<0,001$  и УО=1,040;  $p=0,002$ ), као и примена алтернативних путева нутриције (УО=3,130;  $p=0,002$ ) и постоперативна сепса (УО=4,575;  $p<0,001$ ). Тип атрезиије био је статистички значајан предиктор касних компликација у униваријантној логистичкој регресији (УО=0,337;  $p<0,001$ ), при чему су касне компликације биле чешће код новорођенчади са „горњом“ атрезиијом. Од матерналних фактора, коморбидитети мајке (УО=4,500;  $p<0,001$ ), број коморбидитета (УО=3,816;  $p<0,001$ ), дијабетес мелитус или гестацијски дијабетес (УО=7,811;  $p=0,001$ ) и хипертензија (УО=4,267;  $p=0,007$ ), као и примена медикаментозне терапије (УО=2,279;  $p=0,008$ ), антихипертензива (УО=6,711;  $p=0,003$ ) и антидијабетика (УО=6,358;  $p=0,019$ ), показали су статистички значајну повезаност са појавом касних компликација код новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта. Од перинаталних фактора, статистички значајни предиктори били су превремени порођај (УО=1,902;  $p=0,032$ ), паритет (УО=0,534;  $p=0,041$ ), компликације током порођаја (УО=2,682;  $p=0,001$ ), асфиксија (УО=3,199;  $p=0,001$ ), интракранијална хеморагија (УО=3,752;  $p=0,008$ ), респираторни дистрес (УО=4,601;  $p<0,001$ ), компликације респираторног тракта новорођенчета (УО=3,008;  $p=0,047$ ) и интраутерини застој у расту (ИУГР) (УО=3,220;  $p<0,001$ ). Коначно, присуство раних постоперативних компликација значајно је повећавало вероватноћу развоја касних компликација (УО=4,620;  $p<0,001$ ), а нарочито појава стриктуре (УО=4,180;  $p<0,001$ ) код новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта (Табела 21).

**Табела 21.** Униваријантна логистичка регресиона анализа са касним постоперативним компликацијама као зависном варијаблом

Варијабле	УО	95% Интервал поверења	P
<b>Неонатални фактори</b>			
Гестациона недеља	0,805	0,713-0,907	< <b>0,001</b>
Пол	0,956	0,542-1,688	0,877
Близанац	3,000	1,102-8,168	<b>0,032</b>
ПТМ	0,999	0,999-1,000	< <b>0,001</b>
ПТД	0,890	0,826-0,959	<b>0,002</b>
ОГ	0,825	0,713-0,954	<b>0,009</b>
АС (1. минут)	0,624	0,486-0,802	<b>0,001</b>
АС (5. минут)	0,657	0,513-0,841	<b>0,001</b>
Преоперативна механичка вентилација	4,415	2,064-9,443	< <b>0,001</b>
Дужина механичке вентилације (дан)*	1,032	0,942-1,132	0,497
Дужина механичке вентилације (сат)*	1,001	0,997-1,005	0,497
Дужина хоспитализације (дан)	1,046	1,026-1,065	< <b>0,001</b>
Почетак пер ос уноса (дан)	1,116	1,063-1,172	< <b>0,001</b>
Пун пер ос унос (дан)	1,040	1,014-1,066	<b>0,002</b>
Примена алтернативних путева нутриције	3,130	1,536-6,381	<b>0,002</b>
Дужина примене алтернативних путева нутриције (дан)↓	1,092	1,034-1,153	<b>0,002</b>
Постоперативна сепса	4,575	2,502-8,367	< <b>0,001</b>
Тип атрезије	0,337	0,186-0,611	< <b>0,001</b>
<b>Матернални фактори</b>			
Старост мајке	0,968	0,883-1,061	0,484
Паритет	0,534	0,293-0,974	<b>0,041</b>
Коморбидитети мајке	4,500	2,265-8,940	< <b>0,001</b>
Број коморбидитета мајке <sup>2</sup>	3,816	2,048-7,110	< <b>0,001</b>
ДМ/ГДМ	7,811	2,208-27,629	<b>0,001</b>
ХТА/ГХТА	4,267	1,496-12,167	<b>0,007</b>
Тромбофилија	2,333	0,888-6,129	0,086
Примена медикаментозне терапије	2,279	1,242-4,183	0,008
Антидијабетици	6,358	1,355-29,831	<b>0,019</b>
Антихипертензивни	6,711	1,876-24,007	<b>0,003</b>
Антибиотици	1,563	0,341-7,176	0,566
Хепарин	1,412	0,416-4,789	0,580
<b>Перинатални фактори</b>			
Зачеће	1,800	0,865-3,745	0,116
Превремени порођај	1,902	1,058-3,419	<b>0,032</b>
Порођај	0,879	0,501-1,542	0,653
Вакум	0,222	0,025-1,938	0,173
Компликације током порођаја	2,682	1,503-4,786	<b>0,001</b>
Асфиксија	3,199	1,637-6,249	<b>0,001</b>
Интракранијална хеморагија	3,752	1,410-9,982	<b>0,008</b>
Респираторни дистрес	4,601	2,461-8,601	< <b>0,001</b>

Компликације респираторног тракта неонатуса	3,008	1,017-8,895	<b>0,047</b>
Удružена неонатална стања	3,435	1,657-7,119	<b>0,001</b>
Пренатална дијагноза	1,351	0,697-2,620	0,373
ИУГР	3,220	1,742-5,953	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ране компликације</b>			
Ране компликације	4,620	2,528-8,445	<b>&lt;0,001</b>
„Leak“	1,157	0,160-8,385	0,885
Стриктурa	4,180	2,571-8,998	<b>&lt;0,001</b>
Фистула	0,378	0,039-3,697	0,403
Синдром кратког црева	1,782	0,487-6,524	0,383

УО-унакрсни однос \*n=42; †n=147

-ПТМ-порођајна телесна маса, ПТД-порођајна телесна дужина, ОГ-обим главе, АС-Апгар скор, ДМ-дијабетес мелитус, ГДМ-гестациони дијабетес мелитус, ХТА-артеријска хипертензија, ГХТА- гестациона артеријска хипертензија, ИУГР-интраутерини застој у расту

У мултиваријантном логистичком моделу независни предиктори појаве касних постоперативних компликација код новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта били су Апгар скор у 5. минути, преоперативна механичка вентилација, тип атрезиије и коморбидитети мајке (Табела 22). Новорођенчад са „горњом“ атрезиијом гастроинтестиналног тракта имала су статистички значајно већи ризик за развој касних компликација у поређењу са децом са „доњом“ атрезиијом (УО=0.469; 95% ИП=0.235-0.936; p=0.032). Присуство коморбидитета код мајке повећавало је вероватноћу касних компликација за више од три и по пута (УО=3.633; 95% ИП=0.239-0.939; p=0.001). Апгар скор у 5. минути показао се као независан предиктор касних компликација (УО=0.749; 95% ИП=0.574-0.979; p=0.034). Такође, преоперативна механичка вентилација носила је два пута већи ризик за развој касних компликација (УО=2.231; 95% ИП=0.911-5.372; p=0.079) (Табела 22). Остале анализиране варијабле: гестациона недеља, паритет, близаначка трудноћа, компликације током порођаја и интраутерини застој у расту (ИУГР) нису задржале статистичку значајност у мултиваријантном моделу (p >0.05).

**Табела 22.** Мултиваријантна логистичка регресиона анализа са касним постоперативним компликацијама као зависном варијаблом

Варијабле	УО	95%	P
		Интервал поверења	
АС (5. минут)	0,749	0,574-0,979	<b>0,034</b>
Преоперативна вентилација	2,231	0,911-5,372	<b>0,079</b>
Тип атрезиије	0,469	0,235-0,936	<b>0,032</b>
Коморбидитети мајке	3,633	0,239-0,939	<b>0,001</b>

УО-унакрсни однос

## 5. ДИСКУСИЈА

У истраживању које смо спровели, као независни предиктори мултиваријантне регресионе анализе раних постоперативних компликација, издвојили су се тип атрезije, коморбидитети мајке и компликације током порођаја, а као независни предиктори касних постоперативних компликација издвојили су се Апгар скор у 5. минути, преоперативна механичка вентилација, тип атрезije и коморбидитети мајке.

Наши резултати су показали да је било нешто више испитаника мушког пола, као и оних испитаника, који су имали дијагностикован „горњи“ (високи) тип атрезije. Сваки десети испитаник био је из близаначке трудноће. Медијана Апгар скор у првом и петом минути била је 9. Резултати у овом истраживању упућују да су пацијенти рођени претежно пре очекиваног термина порођаја и са нешто нижом порођајном телесном масом, али са задовољавајућим вредностима Апгар скор, чија је медијана износила 9.

Наши подаци се, донекле, слажу са подацима истраживања које је спровео *Suryaningrat* са сарадницима из 2025. године (87). Тим истраживањем је обухваћено 282 новорођенчади са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта са просечном порођајном телесном масом од 2656 грама (1100–3900 грама) и просечном гестационом старости 37 гестационих недеља (28–41 гестационих недеља) што је у складу са нашим резултатима. Оно у чему се резултати разликују јесте да су у овој студији испитаници чешће имали „доњи“ тип атрезije (аноректалне аномалије (43.6%), атрезija илеума (2,8%), јејуноилеална атрезija (3,5%), Хиршпрунгова болест (1,8%), атрезija једњака (13.1%), атрезija дуоденума (12.8%), атрезija јејунума (0,7%)), као и да су били чешће женског пола (87).

У студији *Banjar-a* са сарадницима из 2005. механичку вентилацију (преоперативно и постоперативно) је захтевало 68% пацијената што је значајно већи проценат у односу на наше пацијенте, где је скоро свако пето дете захтевало овај тип респираторне подршке. Једно од могућих објашњења би била боља пренатална дијагностика и боље организована перинатална служба, али ограничења за поређење јесу да је ова студија обрађивала само атрезiju једњака, а механичку вентилацију није посматрала одвојено у односу на оперативни захтев (пре и после) (88).

Ретроспективна студија која је спроведена у једном центру од стране *Soumekh-a* и сарадника из 2025. године је обухватила новорођенчад са конгениталним аномалијама гастроинтестиналног тракта поредећи их са новорођеном децом са порођајном телесном масом испод 1000 грама (89). Истраживање је спроведено на Универзитету у Калифорнији, у Лос Анђелесу у периоду од 2018. до 2022. године и примарно се бавило проблемом удаљених компликација код ових пацијената (утицај аномалија гастроинтестиналног тракта на развој моторичких функција). У ову студију је било укључено 96 пацијената, од којих је 53,1% имало неку од аномалија гастроинтестиналног тракта. Резултати нашег истраживања су у извесном степену у складу са резултатима наведене студије где су истраживачи добили већу заступљеност мушког пола и са нижом просечном гестациском старошћу. У односу на начин порођаја, царски рез је изведен код приближно половине испитаника у истраживању ових аутора што је у корелацији са нашим резултатима (89). ИУГР је код нешто више од трећине испитаника дијагностикован у нашем истраживању, док је код скоро сваког трећег испитаника нађен у студији *Soumekh-a* и сарадника (89). Интракранијална хеморагија је регистрована код приближно истог броја испитаника у обе студије. Поредећи просечну старост мајки нема значајнијег одступања између нашег истраживања и горе наведене студије. Подаци се слажу и по питању паритета-у обе групе испитаника, региструје се највећи број другоротки. Испитаници из горе наведеног истраживања су имали нижу просечну порођајну телесну масу, док је „горњи“ тип атрезije по типу трахеоезофагеалне фистуле имало петина испитаника. Резултати по питању дужине механичке вентилације се значајно разликују. У нашој студији, просечна дужина је била 7,5 дана, а у студији *Soumekh-a* је износила 19 дана (89). Пацијенти поредиве студије су се значајно дуже задржавали у хоспиталним условима (просечно 52 дана), док је медијана дужине хоспитализације у нашој студији износила је 21 дан. Алтернативни

путеви исхране примењени су код три четвртине новорођенчади у нашем истраживању. Најкраће време примене је било два дана, а најдуже 156 дана (медијана је 9 дана), у поређењу са 28 дана, колико је просечно примењивана код пацијената из наведене студије, што се значајно разликује од наших резултата и говори у прилог значаја раног отпочињања ентералног и пероралног храњења, а самим тим и бржим „одвајањем“ од тоталне парентералне исхране. Значајно бољи резултати бележе се у студији са Универзитета у Калифорнији по питању постоперативног развоја сепсе-свега 4% поредећи са 47,7% код наших испитаника (89). Дискрепанца у учесталости појаве сепсе се може објаснити, у извесном степену, условима рада, напреднијом технологијом и бољом едукацијом кадра за рано препознавање и адекватно лечење овог проблема, као и применом превентивних мера у циљу спречавања појаве сепсе.

Поређењем са резултатима истраживања које је спровео *Camara* са сарадницима из 2022. године на Универзитетској болници у Дакару, Сенегал је показана значајно већа инциденца конгениталних аномалија ГИТ-а, него што је процењена од стране СЗО и креће се око 15% уз варирање од региона до региона (90). Као и у нашем истраживању, у студији ових истраживача, мушки пол је био чешће заступљен, пацијенти су имали мању порођајну телесну масу, док је просечан број година мајки био испод 30 година. Оно где се наши резултати значајно разликују јесте да је превремени порођај три пута био чешћи него код испитаника из студије из Сенегала (90). Пренатална дијагноза је постављена код нешто више од петине наших испитаника, док је у студији *Camara* и сарадника била тек 1,59% (90). Сви наши пацијенти су оперисани, за разлику од пацијената из овог истраживања где је оперисано скоро две трећине, док је више од трећине пацијената имало летални исход због преоперативних компликација, најчешће инфекције плућа, која је била присутна код нешто мање од половина пацијената. Такође, у нашој студији се бележи значајно нижи морталитет (1,6%) у поређењу са 69,8% у Сенегалу (90). Ова неслагања у резултатима, могу да говоре у прилог боље организације пренаталног, перинаталног и антенаталног збрињавања, пре свега адекватном интензивном негом и стручним хируршким тимом који су неопходни за преживљавање и успешан опоравак код ових пацијента.

Прегледом доступне литературе не налази се велики број радова који су испитивали Апгар скор код пацијената са конгениталним аномалијама ГИТ-а. Резултати објављене проспективне, кохортне студије, коју је спровео *Almeida* са сарадницима из 2016. године, у Бразилу, обухватила је 289 високризичних трудноћа, чији је плод имао неку од конгениталних аномалија (91). Конгенитална аномалија ГИТ-а је дијагностикована код 13,8% пацијената. У овој студији је око 40% пацијената имало Апгар скор <7 у 1. минути и 20% пацијента Апгар скор <7 у 5. минути, што се разликује од наших резултата, где је медијана Апгар скор у првом и петом минути била 9 (91). Порођај је завршаван царским резом код нешто више од четири петине случајева, док је превремени порођај регистрован код 57,9%, а ниска порођајна маса испод 2500 грама код 42,1% (91). Код значајно мањег броја новорођенчади је дијагностикован ИУГР (2.6%) (91). Резултати и ове студије се у извесном степену разликују од наших резултата и указују на значај ефикаснијег идентификовања високоризичних трудноћа, правовременог планирања порођаја у референтним акушерским клиникама и потом упућивање у педијатријске установе терцијарног нивоа, где ће се обавити даља дијагностика уз примену адекватне и оптималне терапије у оквиру мултидисциплинарног приступа са циљем што бољег исхода лечења и бољим преживљавањем ове деце.

Коморбидитети мајке су забележени код трећине наших испитаника, с тим да су мајке највише имале до два коморбидитета. Најчешће хроничне болести биле су дијабетес мелитус или гестациски дијабетес, хипертензија или гестациска хипертензија и тромбофилија и које су се јављале код петине мајки. Медикаментозна терапија током трудноће примењена је код сваке треће мајке. Најчешће коришћени лекови били су антихипертензиви, антидијабетици и хепарин. Нешто ређе су коришћени антибиотици и антиепилептици. *Chauhan* и сарадници из 2025. су испитивали утицај коморбидитета мајке на исход оперативног лечења код новорођенчади са конгениталним аномалијама, укључујући и конгениталне аномалије ГИТ-а (42). Код ових пацијената, скоро четвртина мајки су имале дијабетес мелитус, гестациони

дијабетес мелитус, док су хронична хипертензија и гестациона хипертензија били заступљени код нешто мање од петине мајки (42). Ови резултати су, донекле, у складу са нашим резултатима, јер нисмо имали прецизне податке о времену настанка болести, осим присуства током трудноће. *Liu* и сарадници из 2025. године су у својој студији испитивали утицај матерналног дијабетес мелитуса дијагностикованог пре зачећа на развој конгениталних аномалија и показали да је преваленца аномалија ГИТ-а 4,7 на 1000 живорођених код мајки са ДМ тип 1 и 4,1 на 1000 живорођених код мајки са ДМ тип 2 (92). *Abufraijeh* и сарадници из 2025. године су објавили резултате свог истраживања, где је испитиван утицај матерналних фактора ризика на развој конгениталних аномалија, укључујући и аномалије ГИТ-а (93). У студију је било укључено 750 трудница, а код сваке десете је дијагностикована конгенитална аномалија плода. Од аномалија ГИТ-а забележене су атрезија једњака, атрезија дуоденума, уз дефекте предњег трбушног зида (93). У овој студији није показана статистички значајна разлика у повезаности година мајке са развојем конгениталних аномалија (поредећи „мајор“ и „минор“) (93), док у нашој студији године мајке нису показале статистички значајан утицај на развој „горњег“ или „доњег“ типа аномалија ГИТ-а.

Разматрајући утицај повишеног артеријског притиска код мајки и потенцијалног тератогеног ефекта антихипертензивне терапије на развој конгениталних аномалија уопштено, укључујући и аномалије ГИТ-а, *Bateman* је са сарадницима 2025. године дошао до следећих сазнања, која се донекле разликују од резултата наше студије (94). У студији ових истраживача, од 878126 трудноћа, 2,3% мајки је имало хроничну хипертензију, од којих је 42,0% користило антихипертензивну терапију. У нашој студији је хипертензија један од главних коморбидитета мајки, али се јавља у значајно већем проценту (свака десета мајка), а антихипертензивну терапију је користило нешто мање од сваке десете труднице. Такође, студија *Bateman*-а је показала да код 3,49% трудница које нису имале оптерећење трудноће хроничном хипертензијом или нису користиле антихипертензивне лекове, код 5,91% трудница са леченом хипертензијом и код 5,06% трудница са нелеченом хипертензијом су дијагностиковане конгениталне аномалије плода. Најчешће су се дијагностиковале урођене срчане аномалије, аномалије мишићно-скелетног система, аномалије урогениталног и гастроинтестиналног тракта. Приказана је и орган-специфична појава конгениталних аномалија, у зависности од тога да ли је трудница користила антихипертензивну терапију у односу на мајке које су биле без овог здравственог проблема током трудноће. Ова студија наглашава да не постоје поуздани докази о тератогеном утицају антихипертензивне терапије, с обзиром да нема разлике у учесталости јављања конгениталних аномалија између трудница које су користиле и трудница које нису користиле прописану терапију (94). Такође, у студији *Bateman*-а и сарадника испитивано је и постојање више коморбидитета (хронична хипертензија и дијабетес мелитус) и примена медикаментозне терапије код трудница. У групи без хроничне хипертензије, дијабетес мелитус је имало 3,9% трудница, гестациони дијабетес 7,8%. Инсулинску терапију је користило 1,8%, а оралне антидијабетике 1,9% трудница. У групи са леченом хроничном хипертензијом, дијабетес мелитус је имало нешто мање од сваке четврте труднице, док је гестациони дијабетес дијагностикован код сваке четврте труднице. Инсулинску терапију је користило 16,2%, а оралне антидијабетике свака четврта трудница. У групи са нелеченом хроничном хипертензијом, дијабетес мелитус је имало 14,5% трудница, а гестациони дијабетес скоро свака пета трудница. Инсулинску терапију је користило 8,8%, а оралне антидијабетике такође 8,8% трудница (94). Резултати нашег истраживања су показали да је 6,1% трудница користило неки од антидијабетика, а нешто мање од сваке десете труднице неки од антихипертензивних лекова.

*Murvai* са сарадницима се 2025. године бавио проблемом тромбофилије код трудница и утицајем на плод (44). Ова ретроспективна опсервациона студија је обухватила 251 трудницу, од којих је 226 испуњавало критеријум за тромбофилију, док је осталих 25 чинило контролну групу. Труднице са тромбофилијом у поређењу са трудницама без тромбофилије су имале више трудноћа (2,8 наспрам 2,2) као и већи паритет (2,3 наспрам 1,3). Порођајна телесна маса деце мајки са тромбофилијом из горе наведене студије је била значајно нижа, а дужина

хоспитализације је била приближно иста (6,08 дана наспрам 6,26 дана). Коморбидитети, тромбофилија и гестациона хипертензија, су регистровани код 3,3%, док ниједна трудница без тромбофилије није имала гестациону хипертензију. Слично је и са удруженошћу тромбофилије и гестационог дијабетеса: свака десета трудница са тромбофилијом је имала гестациони дијабетес (44). *Maglic* и сарадници из 2025. године су се бавили испитивањем утицаја терапије нискомолекуларним хепарином код трудница са потврђеном тромбофилијом (95). У поређењу са здравим, труднице које имају тромбофилију имају повећан ризик од акушерских компликација и поред антенаталне примене нискомолекуларног хепарина (95). Ипак, поређећи претходну и садашњу трудноћу код мајки са тромбофилијом, које су на терапији нискомолекуларним хепарином и адекватном антенаталном праћењу, региструје се мање компликација током актуелне трудноће. Ово се односи на превремено прснуће плодових овојака (15,6% према 3,3%), олигохидрамнион (18,1% према 4,7%), превремени порођај (14,1% према 4,4%), поновљене побачаје (19,2% према 10,9%), гестациону хипертензију (9,1% према 6,5%) и ИУГР (10,5% према 6,9%) (95). Ово смањење компликација се може објаснити бољим антенаталним праћењем и адекватним избором антикоагулантне терапије.

*Reed* је са сарадницима из 2018. испитивао утицај примене антибиотске терапије код трудница на плод (96). У овој студији, код нешто мање од две трећине мајки испитиване новорођенчади је ординирана пренатална антибиотска терапија 72 сата пред порођај у поређењу са 3,6% трудница у нашој студији које су примале антибиотску терапију (без јасне временске одреднице) (96). Резултати ове студије показују позитиван утицај примене антибиотске терапије, посебно на смањење развоја некротичног ентероколитиса и смртог исхода, али пренатална антибиотска терапија се и даље доводи у везу са повећаним ризиком од настанка касне неонаталне сепсе, иако овај резултат није показао статистичку значајност (96). Ово свакако представља поље са пуно простора за стручно унапређење. Иако немамо довољно поузданих података о протоколу примене антибиотске терапије антенатално и даље постоје неслагања око ординирања антибиотика по рођењу детета. Овај проблем захтева дефинисање протокола како би се ускладили поступци адекватног збрињавања најтеже болесне новорођене деце код нас и у свету.

У нашем истраживању је нешто више од четири петине новорођенчади било зачето природним путем, док је вантелесна оплодња (ИВФ) примењена у нешто мање од петине случајева. Превремени порођај забележен је код нешто више од трећине испитаника. У односу на начин порођаја, царски рез је изведен код тек нешто више од половине трудница. Компликације током порођаја забележене су код нешто мање од половине случајева. Најчешће компликације биле су асфиксија (отприлике свако четврто дете) и респираторни дистрес (више од трећине деце), док су интракранијална хеморагија и компликације респираторног тракта новорођенчета регистроване код 11,8%, односно 8,7% испитаника. Повреда плода није забележена ни у једном случају. Пренатална дијагноза конгениталне аномалије гастроинтестиналног тракта постављена је код нешто мање од сваког четвртог новорођенчета. Интраутерини застој у расту (ИУГР) идентификован је код нешто више од трећине испитаника, док су неонаталне компликације у целини регистроване код три четвртине новорођенчади.

Ревизијалним прегледом литературе, *Abou* са сарадницима из 2017. године указао је на значај утицаја близаначке трудноће на развој конгениталних аномалија (97). Инциденца конгениталних аномалија у близаначким трудноћама (укључујући и аномалије ГИТ-а) је износила 6% (97). Монозиготни близанци чине 30% свих близаначких трудноћа, а повезани су са бројним компликацијама и повећаним ризиком од конгениталних аномалија. Од аномалија ГИТ-а, које су се јављале у склопу близаначких трудноћа, најчешће су се виђале трахеоезофагеална атрезија и аноректалне аномалије (97). У нашем остраживању, свако десето новорођенче је рођено из близаначке трудноће, али није показана статистички значајна разлика у дистрибуцији по типу атрезије.

*Buhasan* и сарадници, у студији из 2025. године су испитивали преваленцу конгениталних аномалија, где су описане и аномалије ГИТ-а, као и предиктивне факторе ризика код трудница у Бахреину (98). Резултати овог истраживања се могу поредити са нашим

испитивањем у неколико испитиваних категорија, тако је у студији *Buhasan* и сарадници царским резом рођено 58,2% новорођенчади, вагиналним путем 38,7%, а инструменталним путем (форцепс, вакум) 3,1%. У студији наведених аутора, превремено рођење је потврђено код око 35% деце (98). Сви ови подаци су у складу са нашим резултатима. Већа одступања од наших резултата се односе на тип зачећа. Тако је у студији *Buhasan* и сарадника спонтано зачеће регистровано код 12,6% трудница што се разликује од наших података (81,6%), док је зачеће уз помоћ асистираних репродуктивних техника примењено код значајно мањег броја трудница (7,6% у студији *Buhasan* и сарадника наспрам 18,4% у нашем истраживању) (98). Неко од могућих објашњења би се могло наћи у културолошким разликама, где се жене на нашим просторима можда одлучују на трудноћу у каснијим годинама, када је спонтано зачеће мање вероватно, па се трудноћа остварује уз помоћ асистираних репродуктивних техника.

Перинатална асфиксија представља значајан узрок морбидитета и морталитета у новорођеначком узрасту. Иако је доста изучаван утицај на тек рођени организам, за утицај на дете, које има и неку конгениталну аномалију, а потом буде и оперисано, ипак нема довољно студија на ову тему. У студији *Ajao-a* и сарадника из 2019. године изнети су резултати компарабилни са нашим. Током петогодишњег праћења, од 1057 новорођенчади, 67 је имало конгениталну аномалију, од којих су најчешће биле аномалије кардиоваскуларног система и ГИТ-а (99). Аномалије ГИТ-а су дијагностиковане код 17,9% пацијената и за разлику од наших пацијената, овде је био чешће заступљен „доњи“ тип атрезије. Просечне године мајке су биле 29,8+/-5,4 године, три четвртине порођаја је било вагиналним путем, а нешто више од трећине новорођенчади је рођено пре термина. Перинатална асфиксија је регистрована код нешто више од трећине пацијената, од којих је 7,1% имало неку од конгениталних аномалија (99). Ово се разликује од наших резултата, где је асфиксија потврђена код нешто више од четвртине пацијената са аномалијама ГИТ-а. Поредеши морталитет у групи са конгениталним аномалијама, *Ajao* је објавио резултат од 5,5%, а као главне узроке неонаталног морталитета навео је перинаталну асфиксију и прематуритет (99). Смртни исход код наших пацијената је био значајно нижи и износио је 1,6%.

Резултати нашег истраживања показују да је најчешћа рана компликација била стриктура анастомозе, забележена код нешто више од трећине испитаника, потом синдром кратког црева који је развијен је код 5,1% новорођенчади, док су фистула и анастомотски „*leak*“ регистровани код 2,0% случајева.

*Chauhan* са сарадницима у студији из 2025. године је објавио резултате који се разликују од наших. Наиме, у овој студији постоперативни ток је био компликован респираторним дистрес синдромом код нешто више од петине испитаника, сепсом код нешто мање од петине испитаника, инфекцијом оперативног места код 14%, док је анастомотски „*leak*“ био регистрован код нешто мање од сваког десетог пацијената (42). Резултати испитивања *Jerry-a* и сарадника из 2022. године показују да је 2,9% пацијената (са атрезијом илеума, која се класификује као „доњи“ тип) развило синдром кратког црева, што је значајно бољи резултат него у нашој студији, као и подаци да је сваки десети оперисани пацијент разво стриктуру (100). Разматрајући *leak* анастомозе, у нашој студији се бележе бољи резултати. Ово су резултати који могу бити парцијално поређени, с обзиром на то да у доступној литератури нема објављених радова који постоперативне компликације класификују на исти начин.

*Fainardi* је са сарадницима у петогодишњој студији из 2020. године која је спроведена у Италији, проучавао како конгениталне аномалије, пре свега атрезија једњака, утичу на развој и функцију респираторног система, односно на ране и касне плућне компликације (101). У овој студији, дијагноза атрезије једњака је постављена код нешто више од трећине пацијената. Постоперативне компликације код ових пацијената су биле стриктура (2 пацијента), анастомотски „*leak*“ (2 пацијента), пнеумонија (1 пацијент) и ектазија једњака (1 пацијент), трахеомалација код нешто мање од две трећине пацијената, слабије напредовање (1 пацијент), дисфагија (1 пацијент) и ГЕР (1 пацијент) (101). Ови резултати се доста разликују од наших, где је начешћа рана компликација била стриктура анастомозе, а касна ГЕР. Једно од могућих објашњења је примењена другачија оперативна техника него код наших пацијената.

У проспективној кохортној студији у Великој Британији, коју је спровео *Long* са сарадницима из 2024. године, предмет истраживања су биле аноректалне аномалије које спадају у групу „доњих“ аномалија ГИТ-а (102). Укупно је било укључено 28 терцијарних педијатријских центара, од којих је 26 пријавило 211 новорођчади са аномалијом овог типа. Укупан морталитет био је 2%, што је у складу са укупним морталитетом у нашој студији, где су обухваћени и „горњи“ и „доњи“ тип, што представља ограничење у поређењу. Код 154 новорођенчади која су подвргнута оперативном хируршком лечењу постојали су комплетни подаци о компликацијама: код 17% су регистроване компликације пре интервенције, а код 12% компликације повезане са оперативним лечењем (102). Пацијенти који су као прву интервенцију имали креирање стоме (15%) развили су следеће компликације: код осам је регистрована инфекција ране и дехисценција, а један је имао животно-угрожавајућу компликацију (102).

У нашем истраживању, најчешће касне компликације биле су дисфункција цревне перисталтике, која је била присутна код 12,8% испитаника, као и гастроезофагеални рефлукс (ГЕР), који је регистрован код сваког десетог детета. Илеус се јавио код нешто мање од сваког десетог пацијента, док је деформитет грудног коша забележен код 7,7% испитаника. Трахеомалација је дијагностикована код 3,1%, а плућне инфекције код 1,0% испитаника.

У кохортној студији *Serban*-а и сарадника из 2025. године, од 3559 пацијената, која се бавила краткорочном прогнозом морталитета код деце са гастроинтестиналним конгениталним аномалијама, 524 су имала атрезију једњака, 640 атрезију црева, 907 аноректалне аномалије, 475 Хиршпрунгову болест, а осталих 420 дијафрагмалну хернију, 417 гастрошизу, 297 омфалоцелу. Од укупног броја пацијената 89,6% су оперисана и показано је да рана дијагноза постоперативних компликација (дехисценција ране, инфекција оперативне ране или непланирана реинтервенција) представља фактор ризика који значајно доприноси тачности предикције лошег исхода (103).

*Banjar* и сарадници, 2005. су објавили резултате испитивања постоперативних компликација код атрезије једњака, те самим тим ово поређење има ограничења. Поремећај мотилитета једњака је регистрован код 96%, док је гастроезофагеални рефлукс дијагностикован код 95% (88). Објашњење у великој дискрепанцији резултата са нашим истраживањем је што су у нашој студији разматране компликације у односу и на „горњи“ и на „доњи“ тип аномалије ГИТ-а.

Постоперативне компликације и даље остају значајан здравствени проблем код деце која су оперисана од конгениталних аномалија ГИТ-а, при чему се чине бројни напори да се утиче на смањење њиховог јављања и самим тим побољша исход лечења. *Moga* је са сарадницима 2024. године објавио резултате трогодишњег испитивања фактора који утичу на постоперативни опоравак код пацијената са атрезијом дуоденума („горњи“ тип атрезије) (37). У студију је укључено 74 испитаника којима је дијагностикована атрезија дуоденума, од којих је 21 испитаник развио ране, а шест касне постоперативне компликације. У нехируршке компликације се убрајају проблеми са механичком вентилацијом код 12 пацијената, сепса (седам пацијената) и пнеумоторакс код једног пацијента. Најчешће хируршке компликације су биле илеус (седам пацијената), перитонитис (три пацијента), дисфункција анастомозе (три пацијента), фистула (три пацијента) и волвулус (четири пацијента) (37). Ови подаци нису у потпуности у складу са нашом класификацијом, али можемо издвојити параметре који су имали статистички значајан утицај на развој раних и касних компликација код наших пацијената: преоперативна механичка вентилација, постоперативна сепса и респираторни дистрес синдром.

*Jiang*, 2025. је користио *Clavien-Madadi Classification System* да би проценио тежину компликација у првих 30 дана након операције код пацијента са Хиршпрунговом болешћу (104). У овој студији, сваки пети пацијент је развио неку од постоперативних компликација, од којих су код 13,35% биле форме лаких компликација (градус 1 или 2), док је 7,08% развило тешке компликације (градус 3 или 4) (104). Од тешких компликација, илеус је имало седам пацијената, стриктуру анастомозе или фистулу је имало пет пацијената, инфекцију

оперативног места шест, интестиналну перфорацију два, инкарцерирану препонску килу два, респираторну инсуфицијенцију један и сепсу три пацијента (104). У још једној студији коју су спровели *Mohamed* и сарадници, 2024. изнети су подаци о атрезијама ГИТ-а, где је од 165 пацијената, скоро половина имало неку од компликација. Најчешће је то била иритација коже (14%), ректоуретерална фистула (4,8%), пролапс ректума (1,8%), стеноза ректума (2,4%), адхезије ректума (1,2%), стриктура једњака (1,2%), инфекције ране (3,6%), дехисценција анастомозе (0,6%), дистензија трбуха (0,6%) и ректоперинеална фистула (1,2%) (105). Као ране компликације су издвојили дистензију абдомена, повраћање, перфорацију, интестиналну опструкцију и респираторни дистрес, док су као касне навели „мегаректум“, констипацију и слабо напредовање (105).

Код поређења неонаталних фактора између новорођенчади са „горњом“ и „доњом“ атрезијом гастроинтестиналног тракта уочене су статистички значајне разлике у више параметара у нашем истраживању. Новорођенчад са горњом атрезијом имала су статистички значајно краћу гестациону и нижу просечну порођајну телесну масу. Слично томе, просечна дужина новорођенчета након порођаја била је значајно мања код новорођенчади са „горњом“ атрезијом. Такође, Апгар скор у првом и петом минути био је статистички значајно нижи код новорођенчади са „горњом“ атрезијом. Механичка вентилација преоперативно је била знатно чешће неопходна код деце са „горњом“ атрезијом, као и њено дуже трајање, изражено у данима и сатима. Код деце са „горњом“ атрезијом забележени су и дужи боравак у болници, каснији почетак *per os* исхране, као и дуже трајање и чешћа примена алтернативних путева нутриције. Исход лечења се није статистички значајно разликовао између новорођенчади са „горњом“ и „доњом“ атрезијом гастроинтестиналног тракта.

Разматрајући „горњи“ и „доњи“ тип аномалије ГИТ-а, у нашем истраживању, добили смо јасне статистички значајне факторе ризика за тип тј. „висину“ аномалије. *Suryaningrat*, 2025. се бавио проучавањем предиктивних фактора постоперативног морталитета код 345 новорођенчади са конгениталним аномалија ГИТ-а, од којих је 282 оперисано. Резултати, који су у складу са нашим су гранично статистички значајни прематуритет и „горњи“ тип атрезије (87). *Suryaningrat* је истакао да су снажни предиктори лошег постоперативног исхода сепса и потреба за механичком вентилацијом (без јасне одреднице да ли је преоперативно или постоперативно) (87). Слични подаци се добијају и у студији *Ajao-a* са сарадницима из 2019. године који су се бавили факторима ризика за исход лечења конгениталних аномалија, међу којима је било 16% пацијената са аномалијама ГИТ-а. Као јасни фактори ризика за лош исход су се издвојили прематуритет и перинатална асфиксија (99).

Поједини резултати из нашег истраживања могу да се упореде са резултатима *Almeida* и сарадника из 2016. (91). У групи конгениталних аномалија ГИТ-а (без прецизирања да ли се ради о „горњем“ или „доњем“ типу) код ових истраживача издвојили су се као фактори ризика дужина хоспитализације, превремени порођај и мала порођајна тежина. Такође, ови аутори су указали на значај повезаности мајчиних година и ризика од појаве аномалија ГИТ-а. Тако је показано да се у групи мајки које имају преко 19 година смањује ризик од настанка аномалија ГИТ-а за чак 65% (91).

Анализом раних постоперативних компликација у нашем истраживању утврђено је да су оне статистички значајно чешће код новорођенчади са „горњом“ атрезијом гастроинтестиналног тракта. Више од половине пацијената из ове групе развило је неку од раних компликација, док је у групи са „доњом“ атрезијом тај проценат био знатно мањи (28,9%). Најчешћа рана компликација била је стриктура анастомозе, присутна код готово половине деце са „горњом“ атрезијом, док је у групи са „доњом“ атрезијом забележена код нешто више од петине испитаника. Учесталост других раних компликација, укључујући анастомотски „*leak*“, фистулу и синдром кратког црева, није се статистички значајно разликовала између група у нашем истраживању.

*Chiang* и сарадници, 2021. су објавили резултате испитивања фактора ризика за развој стриктуре анастомозе након операције једњака и добијени су резултати који су, по том питању, у складу са нашим, јер је 40% пацијента у овом истраживању развило стриктуру анастомозе

(106). Овај проблем је додатно испитиван и показано је да је ризик за развој ове ране компликације мушки пол, тип атрезије, прематуритет, „long gap“ и гастростома. *Banjar* и сарадници из 2005. године су истраживали појаву компликација након операције атрезије једњака (88). Као најчешћа аномалија „горњег“ типа, компликације су се односиле на исту, те су забележене компликације биле: анастомотски „leak“ (39%), фистула (24%), поремећај мотилитета једњака (96%), гастроезофагеални рефлукс (95%), стриктура (61%), и хијатус хернија (27%) (88). Ово је у складу са нашим резултатима у погледу стриктуре и ГЕР-а, али недостаци су у томе што се наши подаци односе на све „горње“ аномалије, а не само на атрезију једњака. Од осталих касних компликације ови аутори су изнели да је хронична аспирациона пнеумонија регистрована код 98%, а трахеомалација код 29% пацијената, што се значајно разликује од наших резултата (88).

Резултати испитивања које је спровео *Moga* и сарадници из 2024. године показали су да је мушки пол значајно повезан са појавом раних компликација, да је Апгар скор испод 7 значајно повезан и са раним и са касним компликацијама, сепсом, адхезивном цревном опструкцијом и реинтервенцијом (37). Према овој студији, порођајна телесна маса није била повезана са компликацијама (37). У мултиваријантној логистичкој регресионој анализи, фактори значајно повезани са хируршким исходом, укључивали су неонаталну инфекцију, порођајну тежину, гестацијску старост, постоперативну хипотермију, неонаталну старост између 9 и 28 дана и продужени боравак у болници, а све то је било повезано са неонаталном смрћу повезаном са хируршком интервенцијом (37).

*Mengistu* је са сарадницима, 2025. у студију која је спроведена у Етиопији, укључио укупно 268 новорођенчади, која су била подвргнута хируршкој интервенцији из више разлога, између осталог и због конгениталних аномалија ГИТ-а (највећи број је било атрезија једњака) (49). Из овог разлога, прецизна поређења са нашим резултатима нису могућа, али се добијају корисне информације, јер је испитиван утицај фактора ризика на исход оперативног лечења конгениталних аномалија. Као независни предиктори лошег исхода у мултиваријантној регресионој анализи, издвојили су се сепса, порођајна телесна тежина, гестациона старост, постоперативна хипотермија, продужена хоспитализација и узраст од 9-28 дана (49). Постоперативна хипотермија идентификована је као 3,19 пута већи ризик од смрти у поређењу са онима са нормотермијом. Потврђена сепса имала је 4,45 пута већи ризик од смрти у поређењу са новорођенчади без инфекција. Ниска порођајна тежина показала је 3,7 пута већи ризик за смртни исход када се пореди са новорођенчади са нормалном порођајном телесном масом (49). У нашој студији, неонаталну сепсу је имало 47,7% пацијената и више у групи са „горњим“ типом атрезије у односу на „доњи“ (53,6% према 39,8%), а у студији *Mengistu* и сарадника сепса је регистрована код 68,2% пацијената (49). Просечна дужина хоспитализације наших пацијената је била 21 дан и показана је статистички значајна разлика између „горњег“ и „доњег“ типа атрезије. Просечна дужина хоспитализације наших пацијената са „горњим“ типом атрезије је износила 27 дана, а код пацијената са „доњим“ типом атрезије је била 15 дана. Студија *Mengistu-a* је објавила податке истраживања према којима хоспитализација дужа од 7 дана носи 3,34 пута већи ризик за неповољан исход у поређењу са групом која је провела мање од 7 дана интрахоспитално. Слични подаци се добијају и за гестациону старост као фактор ризика неповољног постоперативног исхода, где је процењено да је 3,88 пута већи ризик за смртни исход за превремено рођену децу када се пореде са децом рођеном у термину(49).

Резултати велике студије *Global* која је обрађивала проблем морталитета код пацијената са аномалијама ГИТ-а у првих 30 дана (од дана операције или од дана пријема, уколико дете није било оперисано) објављени су у *Lancet*-у 2021. године (107). У овој студији, поређени су резултати између ниско-, средње- и високоразвијених земаља. Ови резултати су од изузетног значаја, јер се можемо „поредити“ у неколико група. Студијом је обухваћено 3849 новорођенчади од којих је 560 имало атрезију једњака, 448 дијафрагмалну хернију, атрезију црева њих 681, гастрошизу 453, омфалоцелу 325, аноректалне аномалије 991, и Хиршпрунгову болест 517 деце (107). Поредити тип атрезије, за разлику од наших, пацијенти ове студије су

чешће имали „доњи“ тип. Поредеши морталитет, наши резултати су у складу са морталитетом у високоразвијеним земљама (5,6%). На жалост, пренатална дијагноза је испод нивоа у нискоразвијеним земљама (28,5% наспрам 23,5% у нашем истраживању) што отвара нова питања и потребу унапређења антенаталне дијагностике. Према начину порођаја, најближа поређења су са средњеразвијеним земљама (49,7% према 45,8%). Примена алтернативних путева нутриције, од изузетног значаја за преживљавање и бржи опоравак ових оперисаних пацијената, у нашој студији је компарабилна са земљама високог економског развоја (75% према 76,2% испитаника из студије за поређење). Постоји статистички високо значајна разлика у дужини трајања механичке вентилације између три категорије развијености земаља. Нажалост, просечна дужина трајања механичке вентилације код наших пацијената је била 7,5 дана наспрам 4 дана у високо- и средње- и 2 дана у нискоразвијеним земљама (107).

Као независни предиктори појаве раних постоперативних компликација у нашем истраживању су се издвојили: тип атрезије, присуство коморбидитета мајке и компликације током порођаја

У нашем истраживању, новорођенчад са „горњим“ типом атрезије гастроинтестиналног тракта имала су значајно већи ризик од развоја раних компликација у поређењу са децом са „доњим“ типом атрезијом, што је донекле у складу са резултатима *Suryaningrat-a* и сарадника из 2025. године. Према истраживању ове групе аутора, „горњи“ тип атрезије и прематуритет су повезани са повећаним ризиком за летални исход, мада је статистичка значајност гранична (87). *Zeng* и сарадници 2023. су у свом истраживању истакли проблем недовољности студија које су обрађивале проблем конгениталних аномалија гастроинтестиналног тракта и утицаја фактора ризика на исход лечења (108). У студији наведених аутора је обухваћено укупно 226 пацијената, узраста од 0-15 година, од којих је 42,48% било у неонаталном узрасту, тако да постоји могућност за поређење са нашим резултатима. Поред истицања резултата да је морталитет био значајно већи у групи новорођене деце у поређењу са старијим узрастом (57,3% према 6,15%), у мултиваријантном логистичком моделу независн предиктор морталитета је била атрезија једњака која спада у „горњи“ тип аномалија ГИТ-а ( $OR=46.529$ ) што се слаже са нашим резултатима (108).

*Di Martino* је са сарадницима из 2022. године изнео податке према којима се код новорођенчади, чије су мајке имале гестациону хипертензију, у постоперативном периоду бележи повећан ризик од настанка инфекција оперативне ране, што последично води и лошем зарастању ране (109)

У нашој студији, присуство коморбидитета код мајке повећавало је вероватноћу појаве раних компликација за око 2,58 пута. *Chauhan* и сарадници су у студији из 2025. године изучавали утицај здравственог стања мајке односно како присуство коморбидитета мајке утиче на исход оперативног лечења новорођенчади (42). Као што је раније наведено у нашој студији, мајке су најчешће имале гестацијски дијабетес мелитус и хипертензију, а у овом истраживању, поред дијабетеса и хипертензије, обрађивана је и анемија. Ово су били главни идентификовани фактори ризика за појаву постоперативних компликација, а самим тим и исхода лечења. Сходно томе, трајање хоспитализације је било дуже. Деца мајки са гестацијским дијабетесом су имала компликације по типу сепсе (19%), респираторног дистрес синдрома (22%) и инфекција оперативног места (14%) (42).

Нажалост, нема довољно објављених података у вези овог значајног проблема. Идентификација матерналних фактора ризика би помогла у брижљивом праћењу постоперативних компликација деце чије мајке имају неки од коморбидитета.

У студији коју су објавили *Abufraijeh* и сарадници из 2025. године, покушано је да се идентификују матернални фактори ризика за развој конгениталних аномалија, укључујући и аномалије ГИТ-а. Око 12,2% мајки је имало дијабетес мелитус и дете са конгениталним аномалијама, од којих је 33% имало „мајор“, а 67% „минор“ конгениталну аномалију (93). Овај помало изненађујући резултат говори можда у прилог бољег антенаталног праћења трудница и самим тим боље контроле гликемије, чиме се смањује штетан утицај на плод.

У студији коју је спровео *Soderborg* са сарадницима из 2016. године, изнети су резултати према којима, уколико мајка, поред гестационог дијабетеса, има и гојазност, онда се поред метаболичких проблема, може јавити и поремећај нормалног функционисања имунског система (110). Компромитована функција имунског система је препозната као фактор компликација у постоперативном периоду. Код ових пацијената се може чешће јавити сепса и попуштање анастомозе („*leak*“) у поређењу са децом чије су мајке биле здраве (110).

Компликације током порођаја биле су снажан независни предиктор раних компликација у нашем истраживању.

Иако је познат утицај и могуће последице интракранијалне хеморагије, као најтеже и потенцијално, животно угрожавајуће, компликације, тешко се проналазе објављени радови на ову тему. *Garofalo* и сарадници из 2016. су објавили два случаја пренатално дијагностиковане аномалије ГИТ-а (атрезиија илеума и меконијални перитонитис) и интракранијалне хеморагије (111). Иако се тачан механизам настанка не зна, могуће је да у случају атрезиије илеума, васкуларни инсульт који је и довео до атрезиије црева, доводи до поремећаја циркулације у мозгу плода, доводећи до хипоперфузије (111). У случају меконијалног перитонитиса, могућа теоријска објашњења су да долази до интраваскуларне дисеминације, која последично води ендоваскуларној оклузији сквамозним ћелијама (111). Ова сазнања треба да постану и клиничка пракса, да се код оваквих пацијената може јавити и интракранијална хеморагија, а све то треба да усмери трудницу у референтно породилиште, а потом новорођенче у референту педијатријску установу терцијарног типа.

Као независни предиктори појаве касних постоперативних компликација у нашем истраживању су се издвојили: Апгар скор у 5. минуту, механичка вентилација, тип атрезиије као и присуство коморбидитета мајке.

Апгар скор је од изузетног значаја за процену виталности новорођенчета и један од првих индикатора могућег лошег постнаталног тока. На Апгар скор утичу бројни фактори, матернални, неонатални, перинатални, тако да се улажу напори да се смање фактори ризика и тако утиче на смањење неонаталног морбидитета и морталитета. У нашој студији, Апгар скор у 5. минуту показао се као независан предиктор касних компликација.

У студији *Asadollahi-a* и сарадника из 2021. године је испитивана повезаност матерналних и неонаталних фактора са Апгар скором у првом и петом минуту (112). У студији ове групе аутора било је укључено укупно 234 новорођенчади, од којих је 81 имало Апгар скор у првом минуту мање од 7, а 48 Апгар скор у петом минуту мање од 7 (112). Резултати овог испитивања су показали да мала порођајна телесна маса, ниска гестациона старост (29-36 ГН), близаначка трудноћа, карлична презентација плода и абрупција плаценте повећавају ризик за рођење детета са ниским Апгар скором ( $< 7$ ), што може указати на потенцијално неповољан постнатални ток (112).

Резултати испитивања које је спровео *Moga* и сарадници у студији из 2024. године, показали су да је мушки пол повезан са појавом раних компликација, а да је Апгар скор испод 7 повезан и са раним и са касним компликацијама, сепсом, адхезивном цревном опструкцијом и реинтервенцијом (37).

У нашем истраживању механичка вентилација пре оперативног захвата била је неопходна код нешто више од петине испитаника. Знатно чешће је била неопходна код деце са „горњом“ атрезиијом (31,0%) у поређењу са децом са „доњом“ атрезиијом (8,4%). Такође, резултати нашег истраживања су показали да је преоперативна механичка вентилација носила 2,23 пута већи ризик за развој касних компликација.

Објављени резултати *Dingemann-a* и сарадника у студији из 2019. нису показали статистичку значајност у погледу дужине трајања преоперативне механичке вентилације између пацијената са „горњом“ и „доњом“ атрезиијом поредећи резултате у социоекономски нискоразвијеним и високоразвијеним земљама (113). Од 169 пацијената, атрезиију једњака, као „горњи“ тип атрезиије је имало 18,9% пацијената, а атрезиију илеума, као „доњи“ тип атрезиије је имало 14,2%. Просечна дужина трајања механичке вентилације преоперативно, поредећи

нискоразвијене и високоразвијене регионе је, за атрезију једњака износила 11,0 дана наспрам 5,6 дана, док је за атрезију илеума износила 4,1 дан наспрам 2,0 дана (113).

Када је у питању тип атрезије, у нашем истраживању, новорођенчад са „горњом“ атрезијом гастроинтестиналног тракта имала су статистички значајно већи ризик за развој касних компликација у поређењу са децом са „доњом“ атрезијом.

Присуство коморбидитета код мајке у нашој студији повећавало је вероватноћу касних компликација за више од три и по пута. *Murvai, 2025* је са сарадницима објавио резултате спроведеног испитивања према коме тромбофилија мајке током трудноће утиче на Апгар скор у првом и у петом минути, указујући на слабију способност адаптације новорођенчета на спољашње услове живота или повећан број перинаталних компликација (44). Статистички значајан, негативан утицај тромбофилије мајке на генетски потенцијал раста плода, огледа се и у значајно нижој порођајној маси детета. Студија је показала и да труднице са тромбофилијом имају већи број трудноћа, али мањи паритет. Ово истраживање је такође истакло статистички значајну повезаност тромбофилије са гестационом хипертензијом, гестационим дијабетесом, као и царским резом, што доводи до даљих компликација код мајке и детета (44)

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

1. У нашем истраживању, од испитиваних матерналних фактора, 62,2% трудница су биле мултипаре, 27,6% су имале коморбидитете, 33,2% је примало медикаментозну терапију. Код 10,2% је дијагностикован дијабетес мелитус, хипертензија код 10,7% и тромбофилија код 10,2%, док је 9,2% трудница примало антихипертензивну терапију, њих 5,6% хепарин, а 3,6% антибиотике.
2. У нашем истраживању, од неонаталних фактора (фактора плода), 21,4% новорођенчади је било на преоперативној механичкој вентилацији; три четвртине деце (75%) је имало потребу за применом алтернативних путева нутриције; код 47,7% је дијагностикована постоперативна сепса, а 10,2% је било рођено из близаначке трудноће. Смртни исход је потврђен код 1,6% испитаника.
3. У нашем истраживању, од перинаталних фактора, 18,4% је зачето ИВФ-ом, 51% испитаника је рођено царским резом; 46,4% испитаника је имало компликације током порођаја, 26,7% имало асфиксију; респираторни дистрес је био дијагностикован код 36,7% испитаника, а 11,8% је имало интракранијалну хеморагију. Удružена неонатална стања су регистрована код три четвртине испитаника (75,5%), а ИУГР код 35,6% од испитаника, док је превремени порођај био код 38,1% испитаника.
4. Најчешћа рана постоперативна компликација је била стриктура (37,2%), док је најчешћа касна постоперативна компликација била поремећај перисталтике црева (12,8%).
5. Од неонаталних фактора, пацијенти са „горњим“ типом атрезије су се рађали са значајно нижом гестационом старошћу ( $p=0,023$ ), значајно вишом ПТМ ( $p=0,001$ ), значајно нижом ПТД ( $p=0,016$ ); значајно су чешће били на преоперативној механичкој вентилацији ( $p<0,001$ ), значајно су дуже били хоспитализовани ( $p<0,001$ ), значајно су касније започињали *per os* унос ( $p<0,001$ ), значајно су касније достигали пун *per os* унос ( $p<0,001$ ), значајно су чешће имали алтернативне путеве нутриције ( $p<0,001$ ) и значајно чешће је била дужа примене алтернативних путева нутриције ( $p=0,035$ ).
6. Од матерналних фактора, примипаре су значајно чешће рађале децу са „горњим“ типом атрезије ( $p=0,011$ ), значајно су чешће имале коморбидитете ( $p=0,026$ ) и значајно су чешће имале ДМ/ГДМ ( $p=0,033$ ).
7. Од перинаталних фактора, код пацијената са „горњим“ типом атрезије, значајно је чешћи био превремени порођај ( $p=0,002$ ), значајно су чешће биле компликације током порођаја ( $p=0,006$ ), значајно су чешће деца имала респираторни дистрес ( $p<0,001$ ), значајно су чешће била присутна удružена неонатална стања ( $p<0,001$ ), значајно чешће је дијагноза постављена пренатално ( $p<0,001$ ) и значајно је чешће био дијагностикован ИУГР ( $p=0,005$ ).
8. Код пацијената са „горњим“ типом атрезије, значајно чешће је била заступљена стриктура ( $p<0,001$ ) и ГЕР ( $p<0,001$ ). Ране компликације ( $p<0,001$ ) и касне компликације ( $p<0,001$ ) су биле чешће заступљене код пацијената са „горњим“ типом атрезије.
9. Испитаници са раним компликацијама значајно чешће су имали нижу гестациону старост ( $p=0,018$ ), значајно нижу ПТМ ( $p=0,005$ ), значајно нижи АС у 1. минути ( $p<0,001$ ), значајно нижи АС у 5. минути ( $p=0,004$ ) и значајно су чешће имали преоперативно механичку вентилацију ( $p<0,001$ ), дужу хоспитализацију ( $p<0,001$ ), значајно каснији почетак *per os* уноса ( $p<0,001$ ), значајно дужи период достизања пуног *per os* уноса ( $p<0,001$ ), значајно дужу примену алтернативних путева нутриције ( $p<0,001$ ) и значајно чешћу постоперативну сепсу ( $p<0,001$ ). Мајке деце са раним компликацијама су значајно чешће имале коморбидитете ( $p<0,001$ )- ДМ/ГДМ ( $p=0,026$ ) и чешће су узимале медикаментозну терапију ( $p=0,017$ ). У групи деце са раним компликацијама, значајно је чешће био заступљен превремени порођај ( $p=0,023$ ), значајно чешће су биле присутне компликације током порођаја ( $p<0,001$ ), значајно чешће је била дијагностикована асфиксија ( $p=0,029$ ), респираторни дистрес ( $p=0,004$ ), значајно чешће су била присутна удružена неонатална стања ( $p=0,001$ ), пренатално постављена дијагноза ( $p=0,010$ ) и ИУГР ( $p=0,036$ ).

10. Испитаници са касним компликацијама значајно чешће су имали нижу гестациону старост ( $p < 0,001$ ), чешће су били из близаначке трудноће ( $p = 0,026$ ), имали су значајно нижу ПТМ ( $p < 0,001$ ), ПТД ( $p = 0,002$ ) и ОГ ( $p = 0,007$ ). Имали су и значајно нижи АС у 1. минуту ( $p < 0,001$ ), значајно нижи АС у 5. минуту ( $p < 0,001$ ) и значајно су чешће имали преоперативно механичку вентилацију ( $p < 0,001$ ), дужу хоспитализацију ( $p < 0,001$ ), значајно каснији почетак *per os* уноса ( $p < 0,001$ ) и значајно дужи период достизања пуног *per os* уноса ( $p < 0,001$ ). Такође су значајно чешће имали примену алтернативних путева нутриције ( $p = 0,001$ ) чија примена је била значајно дужа ( $p < 0,001$ ) и значајно чешће су имали постоперативну сепсу ( $p < 0,001$ ). Мајке деце са касним компликацијама чешће су биле примипаре ( $p = 0,040$ ), значајно чешће су имале коморбидитете ( $p < 0,001$ ), ДМ/ГДМ ( $p < 0,001$ ), ХТА/ГХТА ( $p = 0,004$ ) и чешће су узимале медикаментозну терапију ( $p = 0,007$ ). Мајке су чешће узимале антидијабетике ( $p = 0,008$ ) и антихипертензиве ( $p = 0,001$ ). У групи деце са касним компликацијама значајно је чешће био присутан превремени порођај ( $p = 0,031$ ), као и компликације током порођаја ( $p = 0,001$ ). Значајно чешће се дијагностиковала асфиксија ( $p < 0,001$ ), интракранијална хеморагија ( $p = 0,005$ ), респираторни дистрес ( $p < 0,001$ ) и компликације од стране респираторног тракта ( $p = 0,039$ ), а такође су значајно чешће била присутна и удружена неонатална стања ( $p = 0,001$ ) као и ИУГР ( $p < 0,001$ ).

11. У нашем истраживању, независни предиктори појаве раних постоперативних компликација су били: тип атрезије ( $УО = 0,352$ ), коморбидитети мајке ( $УО = 2,585$ ) и компликације током порођаја ( $УО = 2,952$ ).

12. Као независни предиктори појаве касних постоперативних компликација код пацијената са конгениталним аномалијама ГИТ-а су идентификовани: Апгар скор у 5. минуту ( $УО = 0,749$ ), преоперативна механичка вентилација ( $УО = 2,231$ ), тип атрезије ( $УО = 0,469$ ) и коморбидитети мајке ( $УО = 3,633$ ).

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Centers for Disease Control and Prevention. About birth defects [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2025 Nov 7 [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/birth-defects/about/index.html>
2. Kliegman RE, Behrman RM, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
3. Grubeša Raguž S, Jerković Raguž M, Brzica J, Džida S, Mikulić S, Kolobarić A, Galić T. Meaning and clinical interest of minor malformations and normal variants in neonatology. *Balkan J Med Genet.* 2024;27(1):37-42.
4. Chimah OU, Emeagui KN, Ajaegbu OC, Anazor CV, Ossai CA, Fagbemi AJ, Emeagui OD. Congenital malformations: prevalence and characteristics of newborns admitted into Federal Medical Center, Asaba. *Health Sci Rep.* 2022;5(3):e599.
5. Li Y, He C, Yu H, Wu D, Liu L, Zhang X. Global, regional, and national epidemiology of congenital birth defects in children from 1990 to 2021: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025;25(1):484.
6. European Commission. Prevalence charts and tables [Internet]. Brussels: European Platform on Rare Disease Registration; 2025 [cited 2025 Oct 3]. Available from: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en)
7. Xie X, Pei J, Zhang L, et al. Global birth prevalence of major congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2025;25:449.
8. Henrikson RC, Kaye GI, Mazurkiewicz JE, editors. *NMS histology*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.
9. Bhatia A, Shatanof RA, Bordoni B. Embryology, gastrointestinal [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025– [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537172/>
10. Tortora GJ, Derrickson B, editors. *Principles of anatomy and physiology*. 12th ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2009.
11. Verma R. Congenital anomalies of the gastrointestinal tract. In: Verma RP, editor. *Congenital anomalies in newborn infants*. Rijeka: IntechOpen; 2020. p. [chapter 5].
12. Landrum KR, Espinoza P, Cotache-Condor C, et al. Systematic Review of the Prevalence of Gastrointestinal Congenital Anomalies: A Global and Regional Review Protocol. *Sage Open Pediatrics.* 2025;12.
13. Baldwin DL, Yadav D. Esophageal atresia [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025– [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560848/>
14. Paoletti M, Raffler G, Gaffi MS, Antounians L, Lauriti G, Zani A. Prevalence and risk factors for congenital diaphragmatic hernia: a global view. *J Pediatr Surg.* 2020;55(11):2297-2307.
15. Ladd AP, Madura JA. Congenital duodenal anomalies in the adult. *Arch Surg.* 2001;136(5):576-584.
16. Sigmon DF, Eovaldi BJ, Cohen HL. Duodenal atresia and stenosis [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025– [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470548/>
17. Marino B, Mottadelli G, Bisol M, Sergio M, Gamba P, Zambaiti E. Small intestinal atresia: should we preserve the peel or toss it? *Children.* 2025;12(2):240.
18. Chongera A, Ally A, Mussa M, Mnyaruge Y, Said S, Haji M. Prevalence and treatment outcome of anorectal malformation at Mnazi Mmoja Referral Hospital, 2018–2022 [Internet]. 2024 [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2024.09.03.24310510>
19. Lotfollahzadeh S, Taherian M, Anand S. Hirschsprung disease [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025– [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562142/>
20. Chen Y, Yuan X, Li Y, et al. The prevalence and clinical presentation of Hirschsprung's disease in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2022;38(4):523-532.

21. Duess JW, Hofmann AD, Puri P. Prevalence of Hirschsprung's disease in premature infants: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(8):791-795.
22. Ludwig K, De Bartolo D, Salerno A, Ingravallo G, Cazzato G, Giacometti C, Dall'Igna P. Congenital anomalies of the tubular gastrointestinal tract. *Pathologica.* 2022;114(1):40-54.
23. Demirtaş MS. The pathogenesis of congenital anomalies: roles of teratogens and infections [Internet]. In: *Congenital anomalies in newborn infants – clinical and etiopathological perspectives.* London: IntechOpen; 2021 [cited 2025 Nov 25]. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.92580>
24. Huff D, Russo P. Congenital and developmental disorders of the gastrointestinal tract [Internet]. In: *Outline molecular mechanisms of GI development.* Chapter 8. Available from: <https://clinicalgate.com/congenital-and-developmental-disorders-of-the-gastrointestinal-tract/> [cited 2025 Nov 25]
25. Ménard D. Functional development of the human gastrointestinal tract: hormone- and growth factor-mediated regulatory mechanisms. *Can J Gastroenterol.* 2004;18(1):39-44. doi: 10.1155/2004/640897. PMID: 14760430.
26. Lees C, Howie S, Sartor RB, Satsangi J. The hedgehog signalling pathway in the gastrointestinal tract: implications for development, homeostasis, and disease. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1696-710. doi: 10.1053/j.gastro.2005.05.010. PMID: 16285967.
27. Waterland RA. Epigenetic mechanisms and gastrointestinal development. *J Pediatr.* 2006;149(5 suppl):S137–S142.
28. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:24.
29. Karrer FM. Pediatric duodenal atresia [Internet]. *Medscape*; 2020 Jul 7 [cited 2025 Oct 5]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/932917-overview>
30. Singh M, Mehra K. Imperforate anus [Internet]. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025– [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549784/>
31. Osuchukwu OO, Rentea RM. Ileal atresia [Internet]. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025– [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557400/>
32. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant.* 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2006.
33. Friedmacher F. Delayed primary anastomosis for repair of long-gap esophageal atresia: technique revisited. *Pediatr Surg Int.* 2022;39(1):40.
34. Liang H, Ganji N, Alganabi M, Zhu H. Evidence-based advances in minimally invasive surgery in infants with congenital gastrointestinal anomalies: a narrative review. *Transl Pediatr.* 2024;13(5):791-802.
35. Zouari M, Ameer HB, Krichen E, Saad NB, Dhaou MB, Mhiri R. Risk factors for adverse outcomes following surgical repair of esophageal atresia: a retrospective cohort study. *Dis Esophagus.* 2023;36(4):doac070.
36. Kapapa M, Weber D, Serra A. Parental risk factors for oesophageal atresia. *J Formos Med Assoc.* 2023;122(9):932-939.
37. Moga A, Bălănescu R, Bălănescu L, Cîmpeanu P, Andriescu M, Vasile ME, Caragata R. Factors associated with postoperative complications after congenital duodenal obstruction surgery: a retrospective study. *Medicina.* 2024;60(10):1722.
38. Calisti A, Olivieri C, Coletta R, Briganti V, Oriolo L, Giannino G. Jejunoileal atresia: factors affecting the outcome and long-term sequelae. *J Clin Neonatol.* 2012;1(1):38-41.
39. Samujh R. Risk factors in the primary management of anorectal malformations in Northern India. *Pediatric Surgery International.* 2004; doi:10.1007/S00383-004-1164-0
40. Shakya Michelet D, Brasher C, Kaddour HB, Diallo T, Abdat R, Malbezin S, Bonnard A, Dahmani S. Postoperative complications following neonatal and infant surgery: common events and predictive factors. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017;36(3):163-169.

41. Sadough Shahmirzady P, Esteghamati A, Sadough A, Sarvi F. The risk factors associated with congenital anomalies in newborns. *J Compr Ped.* 2020;11(3):e90136. doi:10.5812/compreped.90136.
42. Chauhan SS, Siddhanta S, J. Mahil JM, Mandal M, Ullagaddi R. The Impact of Maternal Health on Neonatal Surgical Outcomes: A Retrospective Analysis. *J Neonatal Surg* [Internet]. 2025[cited202529];14(6):377-85. Available from: <https://www.jneonatalurg.com/index.php/jns/article/view/3480>
43. Melikova S, Bagirova H, Magalov S. Impact of maternal epilepsy on delivery and neonatal outcomes. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(4):775-782.
44. Murvai VR, Galiş R, Macrea CM, Tărău-Copos AF, Goman MD, Ghitea TC, et al. Impact of thrombophilia on maternal and neonatal outcomes: a multisystem analysis of clinical, hematological, and metabolic parameters. *J Clin Med.* 2025;14(11):3665.
45. Hudson RE, Metz TD, Ward RM, McKnite AM, Enioutina EY, Sherwin CM, et al. Drug exposure during pregnancy: current understanding and approaches to measure maternal–fetal drug exposure. *Front Pharmacol.* 2023;14:1111601.
46. Yaman FK, Ezveci H, Dogru S, Harmanci MS, Bahçeci P, Gezginç K. Impact of advanced maternal age on pregnancy complications and neonatal outcomes. *J Clin Med.* 2025;14(15):5387.
47. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine.* 2016;34(49):6047-6056.
48. Wubetu AD, Amare YE, Haile AB, Degu MW. Newborn birth weight and associated factors among mother–neonate pairs in public hospitals, North Wollo, Ethiopia. *Pediatr Health Med Ther.* 2021;12:111-118.
49. Mengistu WE, Matebe YH, Tadesse MS, Tekle KG, Alemu MK, Beza AD, et al. Outcome and associated factors of neonatal surgeries at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia: a 7-year period. *Sage Open Pediatr.* 2025;12:30502225251349262.
50. Jamshed S, Khan F, Chohan SK, Bano Z, Shah Nawaz S, Anwar A, et al. Frequency of normal birth length and its determinants: a cross-sectional study in newborns. *Cureus.* 2020;12(9):e10556.
51. Simon LV, Shah M, Bragg BN. APGAR score [Internet]. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025– [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470569/>
52. Wang H, Gauda EB, Chiu PPL, Moore AM. Risk factors for prolonged mechanical ventilation in neonates following gastrointestinal surgery. *Transl Pediatr.* 2022;11(5):617-624.
53. Mo Z, Yan L, Zhang W, He H, Huang S, Yang W. Effects of early enteral nutrition on gastrointestinal function recovery and nutritional status after gastrointestinal surgery in children. *Digestive Medicine Research.* 2019;2:14.
54. Lu C, Sun X, Geng Q, Tang W. Early oral feeding following intestinal anastomosis surgery in infants: a multicenter real world study. *Front Nutr.* 2023;10:1185876.
55. Cai BB, Wang DP. Risk factors for postoperative pulmonary complications in neonates: a retrospective cohort study. *World J Pediatr Surg.* 2023;6(4):e000657.
56. Kumar R, Addagatla R, Jaglan SK, Divya G, Jaju R, Debnath PR, et al. Sepsis screening of neonatal abdominal surgery and its outcomes. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2022;27(6):677-683.
57. Mpody C, Shepherd EG, Thakkar RK, Dairo OO, Tobias JD, Nafiu OO. Synergistic effects of sepsis and prematurity on neonatal postoperative mortality. *Br J Anaesth.* 2020;125(6):1056-1063.
58. Migliori C, Braga M, Siragusa V, et al. Impact of gender medicine on neonatology: the disadvantage of being male: a narrative review. *Ital J Pediatr.* 2023;49:65.
59. Li H, Lyu M, Zhao R, Zang Y, Huang P, Li J, et al. Maternal–neonatal outcomes of twin pregnancies with preeclampsia and their association with assisted reproductive technology: a retrospective study. *Diagnostics.* 2022;12(6):1334.
60. Tocariu R, Dinulescu A, Prejmereanu A, Maier C, Coricovac AM, Archir ED, et al. Risk factors for prematurity and congenital malformations in assisted reproductive technology pregnancies: a retrospective study. *J Clin Med.* 2024;13(21):6470.

61. Chen H, Shao H, Xu L, Wang X. Impact of assisted reproductive technologies versus natural conception on neonatal intensive care unit admission: a retrospective cohort analysis. *PLoS One*. 2025;20(9):e0329943.
62. Das U, Rout NR. Impact of normal vs caesarean deliveries on child nutritional status and mortality in India: insights from NFHS-5 data. *BMC Pediatr*. 2024;24:781.
63. Mota-Rojas D, Villanueva-García D, Solimano A, Muns R, Ibarra-Ríos D, Mota-Reyes A. Pathophysiology of perinatal asphyxia in humans and animal models. *Biomedicines*. 2022;10(2):347.
64. McGuire W. Perinatal asphyxia. *BMJ Clin Evid*. 2007;2007:0320.
65. Bhagwani DK, Sharma M, Dolker S, Kothapalli S. Correlation of Thompson scoring in predicting early neonatal outcome in post asphyxiated term neonates. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(11):SC16-SC19.
66. Chua FHZ, Ng LP, Low SYY. Neonatal intraventricular hemorrhage: current perspectives and management strategies. *Encyclopedia*. 2024;4(4):1948-1961.
67. Starr R, De Jesus O, Shah SD, et al. Periventricular and intraventricular hemorrhage [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025– [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538310/>
68. Chaturvedi A, Chaturvedi A, Stanescu AL, et al. Mechanical birth-related trauma to the neonate: an imaging perspective. *Insights Imaging*. 2018;9:103-118.
69. Martin C, Darnell A, Escofet C, et al. Fetal MR in the evaluation of pulmonary and digestive system pathology. *Insights Imaging*. 2012;3:277-293.
70. Ni M, Zhu X, Liu W, et al. Fetal congenital gastrointestinal obstruction: prenatal diagnosis of chromosome microarray analysis and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23:503.
71. Jindal A, Sharma M, Karena ZV, et al. Amniocentesis [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025– [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559247/>
72. Wang Y, Liu L, Fu F, Li R, Lei T, Huang R, et al. Chromosome microarray analysis and exome sequencing: implementation in prenatal diagnosis of fetuses with digestive system malformations. *Genes*. 2023;14(10):1872.
73. D'Agostin M, Di Sipio Morgia C, Vento G, Nobile S, Nobile S, Vento G, et al. Long-term implications of fetal growth restriction. *World J Clin Cases*. 2023;11(13):2855-2863.
74. Chew LC, Osuchukwu OO, Reed DJ, et al. Fetal growth restriction [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025– [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>
75. O'Neill JA, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG, Caldamone AA, editors. *Pediatric surgery*. 6th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2006.
76. Campos CSF, Ureña JA, Fuentes OC, et al. Dehiscence of gastrointestinal anastomosis: what to do and what not to do. *Cir Gen*. 2019;41(4):243-255.
77. Kehagias D, Mulita F, Anagnostopoulos F, Kehagias I. Management of an early anastomotic stricture using the Seldinger technique. *Prz Gastroenterol*. 2022;17(2):169-172.
78. Cernat E, Corlett C, Iglesias N, Onyeador N, Steele J, Batra A. Short bowel syndrome in infancy: recent advances and practical management. *Frontline Gastroenterol*. 2020;12(7):614-621.
79. Sawyer C, Sanghavi R, Ortigoza EB. Neonatal gastroesophageal reflux. *Early Hum Dev*. 2022;171:105600.
80. Smith K, Folaranmi SE, Goel N. Intestinal obstruction and ileus in the newborn. *Paediatr Child Health*. 2022;32(1):7-12.
81. Yang D, Cascella M. Tracheomalacia [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025– [cited 2025 Oct 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553191/>
82. Jackman L, Arpe L, Thapar N, Rybak A, Borrelli O. Nutritional management of pediatric gastrointestinal motility disorders. *Nutrients*. 2024;16(17):2955.

83. Divya G, Kundal VK, Debnath PR, Addagatla RS, Garbhapu AK, Saha AK, et al. Musculoskeletal and esthetic complications after neonatal thoracotomy: revisited. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2022;27(3):293-296.
84. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A et al. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1151-1155.
85. Tsakiridis I, Giouleka S, Arvanitaki A, Mamopoulos A, Giannakoulas G, Papazisis G et al. Chronic hypertension in pregnancy: synthesis of influential guidelines. *J Perinat Med.* 2021;49(7):859-872.
86. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann NY Acad Sci.* 2000;900:125-136.
87. Suryaningrat FR, Wulandari ER, Hudayari D, Ediwan NA, Rakhmilla LE, Kadi FA, et al. Predicting postoperative mortality in neonates with congenital gastrointestinal anomalies: development of a prognostic scoring system. *Children.* 2025;12(10):1313.
88. Banjar HH, Al-Nassar SI. Gastroesophageal reflux following repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Saudi Med J.* 2005;26(5):781-785.
89. Soumekh L, Bell S, Espinosa SL, et al. General movement assessments in neonates born with congenital gastrointestinal anomalies: a single-site retrospective study. *J Perinatol.* 2025;45:1099-1104.
90. Camara S, Fall M, Mbaye PA, Wese SF, Lo FB, Oumar N. Congenital malformations of the gastrointestinal tract in neonates at Aristide Le Dantec University Hospital in Dakar: concerning 126 cases. *Afr J Paediatr Surg.* 2022;19:133-136.
91. Almeida LF, Araujo Júnior E, Crott GC, Okido MM, Berezowski AT, Duarte G, Marcolin AC. Epidemiological risk factors and perinatal outcomes of congenital anomalies. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016;38(7):348-355.
92. Liu S, Chauhan N, Siddhanta S, Mahil J, Mandal M, Ullagaddi R. Impact of maternal health on neonatal surgical outcomes: a retrospective analysis. *J Neonatal Surg.* 2025;14(6):377-385.
93. Abufraijeh SM, Al-Kharabsheh AM, Uwais AN, Al Qasem M. Maternal risk factors, patterns, and outcomes of antenatal congenital anomalies: a hospital-based study. *Diagnostics.* 2025;15(10):1201.
94. Bateman BT, Huybrechts KF, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Oberg A et al. Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Mar;212(3):337.e1-14. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.031. Epub 2014 Sep 28. PMID: 25265405; PMCID: PMC4346443.
95. Maglic D, Mandic-Markovic V, Mikovic Z, Maglic R, Anicic R, Mandic M. Impact of Inherited Thrombophilia on Pregnancy Complications and the Role of Low-Molecular-Weight Heparin Therapy: A Case–Control Study. *Medicina.* 2025; 61(7):1131.
96. Reed BD, Schibler KR, Deshmukh H, Ambalavanan N, Morrow AL. Impact of maternal antibiotics on neonatal disease. *J Pediatr.* 2018;197:97-103.e3.
97. Abou Char MK, Meyers ML, Tucker BD, Galan HL, Liechty KW, Crombleholme TM, Marwan AI. Twin pregnancy complicated by esophageal atresia, duodenal atresia, gastric perforation, and hypoplastic left heart structures in one twin: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):64.
98. Buhasan A, Al Zayer L, Al-Jabery L, Mohamed A, Almadhoob A, Zaman E, et al. Prevalence of congenital anomalies and predictive factors in pregnant women in Bahrain: a retrospective analysis. *Life.* 2025;15(4):650.
99. Ajao AE, Adeoye IA. Prevalence, risk factors and outcome of congenital anomalies among neonatal admissions in Ogbomoso, Nigeria. *BMC Pediatr.* 2019;19:88.
100. Jerry AL, Amboiram P, Balakrishnan U, Chandrasekaran A, Agarwal P, Devi U. Clinical profile, outcomes and predictors of mortality in neonates operated for gastrointestinal anomalies in a tertiary neonatal care unit: an observational study. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2022;27(3):287-292.
101. Fainardi V, Nicoletti L, Conte C, Massa S, Torelli L, Scarpa AA, et al. Congenital malformations potentially affecting respiratory function: multidisciplinary approach and follow-up. *Acta Biomed.* 2020;92(1):e2021069.

102. Long AM, Davidson JR, Tyraskis A, Knight M, De Coppi P. Diagnosis and early management of anorectal malformation in the UK and Ireland: a population-based cohort study. *J Pediatr Surg.* 2024;59(8):1463-1469. Ж
103. Serban AM. Short-term mortality prediction in children with gastrointestinal congenital anomalies using a random forest classifier. *Pediatr Res.* 2025;[Epub ahead of print].
104. Jiang Z, Hou J, Die X, Liu W, Wang Y, Li H, et al. Association between short-term postoperative complications and bowel function after surgery for Hirschsprung disease. *BMC Pediatr.* 2025;25(1):514.
105. Mohamed SS, Küçük A, Sheikh OA, et al. A 5-year retrospective study of gastrointestinal atresia in a tertiary care hospital in Mogadishu, Somalia. *Open Access Surg.* 2024;17:123-129.
106. Chiang CM, Hsu WM, Chang MH, et al. Risk factors and management for anastomotic stricture after surgical reconstruction of esophageal atresia. *J Formos Med Assoc.* 2021;120(1):404-410.
107. Global PaedSurg Research Collaboration. Mortality from gastrointestinal congenital anomalies at 264 hospitals in 74 low-income, middle-income and high-income countries: a multicentre, international, prospective cohort study. *Lancet.* 2021;398:325-339.
108. Zeng FTA, Mbaye PA, Gueye D, et al. Factors associated with mortality in congenital malformations of the gastrointestinal tract in a tertiary center in Senegal. *World J Pediatr Surg.* 2023;6:e000463.
109. Di Martino DD, Avagliano L, Ferrazzi E, Fusè F, Sterpi V, Parasiliti M, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and fetal growth restriction: clinical characteristics and placental lesions and possible preventive nutritional targets. *Nutrients.* 2022;14(16):3276.
110. Soderborg TK, Borengasser SJ, Barbour LA, Friedman JE. Microbial transmission from mothers with obesity or diabetes to infants: an innovative opportunity to interrupt a vicious cycle. *Diabetologia.* 2016;59(5):895-906. doi: 10.1007/s00125-016-3880-0. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26843076; PMCID: PMC4829383
111. Garofalo G, Tecco L, Van Rysselberge M, Van Bogaert P, Mergan F, Cassart M. Unusual association of brain hemorrhage and digestive tract occlusion: about two prenatal cases. *Clin Case Rep.* 2016;4(12):1168-1171.
112. Asadollahi Kh, Karimi A, Bagheri-Hosseini Z, Rezaei N, Mussavi M, Daliri S. Maternal and neonatal factors affecting the Apgar score of newborns: a case-control study. *Int J Pediatr.* 2021;9(6):13737-13746.
113. Dingemann C, Sonne M, Ure B, Bohnhorst B, von Kaisenberg C, Pirr S. Impact of maternal education on the outcome of newborns requiring surgery for congenital malformations. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214967.

## СКРАЋЕНИЦЕ

Скраћеница	Значење
ГИТ.....	гастроинтестинални тракт
CDC.....	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
BMP.....	коштани морфогенетски протеин
Hox.....	<i>Homeobox</i>
Hh.....	<i>Hedgehog</i>
Shh.....	<i>The Sonic Hedgehog (Shh) pathway</i>
SOX2.....	<i>SOX2 (SRY-box transcription factor 2)</i>
CHD7.....	<i>Chromodomain Helicase DNA-binding protein 7</i>
FANCB.....	<i>Fanconi anemia complementation group B</i>
GDNF.....	<i>Glial cell line-derived neurotrophic factor</i>
EDNRB.....	Endothelin Receptor Type B
AchE.....	Ацетилхолинестераза
ГН.....	гестациона недеља
СЗО.....	Светска здравствена организација
ИУГР.....	интраутерини застој у расту

**Публиковани радови из тезе:**

1. **Raus M**, Zekovic L, Sindjic-Antunovic S, Rodic P, Medjo B, Bosiocic I, Dimitrijevic A, Nikolic D. Risk Factors Associated with Early and Late Postoperative Complications in Neonatal Patients with Esophageal Atresia. *Children*. 2025; 12(8):1075.
2. **Raus M**, Rodic P, Nikolic D. Diagnostic and treatment perspectives of gastrointestinal tract anomalies in newborns. *MedPodml* (DOI: DOI 10.5937/mp80-60956) Vol. 80 Br. 2 (2029)

## БИОГРАФИЈА АУТОРА

Мишела Раус је рођена 14.08.1977. године у Сарајеву, БиХ. Дипломирала је на Медицинском факултету, Универзитета у Београду 2004. године са просечном оценом 9,29.

Специјалистичке академске студије из области Кардиологије на Медицинском факултету, Универзитета у Београду је завршила 2013. године, а наслов завршног рада је био „Исход и компликације оперативног лечења конотрункарних урођених срчаних мана код деце са синдромом делеције 22q11.2“.

Специјалистички испит из области Педијатрије је положила на Медицинском факултету, Универзитета у Београду, 2015. године са оценом одличан (5).

Докторске академске студије из области Хумана репродукција, перинатологија и неонатологија на Медицинском факултету, Универзитета у Београду, је уписала 2019. године

Рад под називом “Утицај удружених аномалија на исход лечења пацијената са атрезијом једњака “ из уже специјализације из области Неонатологије је одбранила 2020. године на Медицинском факултету, Универзитета у Београду и стекла звање специјалиста уже специјализације неонатологије.

Изабрана је у звање клиничког асистента за ужу научну област из Педијатрије 04.02.2021.

Рецензент је неколико оригиналних студенских научно-истраживачких радова, као и члан испитне комисије на полагању дипломског испита.

Члан је више клиничких студија.

Активни је члан Тима против злостављања и занемаривања деце на Универзитетској дечјој клиници.

Члан је Српског лекарског друштва.

Члан је Лекарске коморе Србије.

Добитник је захвалнице за изузетан допринос у борби против болести COVID-19 (додељена од стране Катедре уже научне области Педијатрија, Медицинског факултета Универзитета у Београду, 2020.године)

Запослена је као педијатар-неонатолог на Универзитетској клиници, на Одељењу неонатологије од 2010 године.

## Прилог 1

образац изјаве о ауторству

### Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Мишела Раус

Број индекса 5145/2019

#### Изјављујем

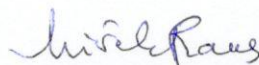
да је докторска дисертација под насловом

**Предиктори исхода лечења конгениталних анормалија гастроинтестиналног тракта код новорођенчади**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 16.12.2025.



---

## Прилог 2

образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

### Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Мишела Раус

Број индекса 5145/2019

Студијски програм Хумана репродукција, перинатологија и неонатологија

Наслов рада **Предиктори исхода лечења конгениталних анормалија  
гастроинтестиналног тракта код новорођенчади**

Ментор 1 Доц. др Дејан Николић,

Ментор 2 Доц. др Предраг Родић

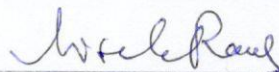
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 16.12.2025.



### Прилог 3

образац изјаве о коришћењу

### Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**Предиктори исхода лечења конгениталних анормалија гастроинтестиналног тракта код новорођенчади**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA) 5.
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 16.12.2025.

