

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dragana R. Vujović

**ANALIZA PREDIKTIVNIH FAKTORA
ISHODA LEČENJA HIPERTROFIČNE
STENOZE PILORUSA PRIMENOM
RASTVORA ATROPIN SULFATA**

doktorska disertacija

Beograd, 2019.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Dragana R. Vujović

**ANALYSIS OF PREDICTIVE FACTORS FOR
TREATMENT OUTCOME OF
HYPERTROPHIC PYLORIC STENOSIS BY
USING A SOLUTION OF ATROPINE
SULFATE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019.

MENTOR:

prof. dr Marija Lukač, redovni profesor na katedri Hirurgija sa anesteziologijom
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. prof. dr Sanja Sindić-Antunović, predsednik komisije
Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu
2. doc. dr Aleksandar Sretenović,
Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu
3. prof. dr Vladimir Jakovljević,
FMN u Kragujevcu

DATUM ODBRANE: _____

SAŽETAK

Uvod/Cilj. Hipertrofična stenoza pilorusa (HSP) je najčešći razlog za hiruršku intervenciju u uzrastu novorođenčeta i mladog odojčeta. Ekstramukozna piloromiotomija je zlatni standard u lečenju HSP, a medikamentozni tretman primenom atropin sulfata je jedina neoperativna metoda kojom se postiže visok procenat izlečenja, pa je u nekim zemljama i uvedena kao prva linija terapije. Suštinski značaj neoperativnog tretmana je neizlaganje novorođenog deteta stresu uzrokovanim hirurškom intervencijom i opštom anestezijom. Ovom studijom je urađena procena uticaja različitih režima oralne primene atropina na njegovu efikasnost u lečenju HSP, uz definisanje prediktivnih faktora i analizu njihovog uticaja na ishod medikamentoznog tretmana. Urađeno je i poređenje efikasnosti konzervativnog tertmana sa operativnim.

Metode. Studijom je obuhvaćeno 100 bolesnika lečenih zbog HSP na Univerzitetškoj dečjoj klinici (UDK) u Beogradu, u periodu od 2006 - 2016. godine. Klinički pregled, laboratorijske analize i ehosonografija abdomena, urađeni su kod svih ispitanika na prijemu. Njih 55 (55%), operisano je odmah nakon postavljanja dijagnoze. Kod preostalih 45 (45%) ispitanika lečenih konzervativno, atropin sulfatom, analizirana je efikasnost konzervativnog tretmana, s posebnim naglaskom na efekat doziranja leka i uz definisanje potencijalnih prediktivnih faktora negativnog ishoda. Procena uspešnosti lečenja analizirana je upotrebom deskriptivnih statističkih metoda uz korišćenje modela multivarijantne logističke regresije.

Rezultati. Grupa ispitanika lečenih medikamentozno, obuhvata 45 bolesnika, od kojih je 36 (80%, $p= 0.0008$) uspešno izlečeno, bez potrebe za hirurškom intervencijom i bez komplikacija. Od opserviranih parametara, pokazalo se da u pogledu polne zastupljenosti, uzrasta, porođajne telesne mase, telesne težine na prijemu, trajanja simptoma, kao i dužine i debljine pilorusnog mišića nema statistički značajnog pojedinačnog uticaja na uspeh medikamentoznog lečenja. Ispitanici kod kojih je primenjeno progresivno povećanje doze atropina imaju 18 puta veći rizik da će biti operisani. Ispitanici koji su na prijemu imali hipohloremijsku alkalozu imaju 15 puta veći rizik, dok ispitanici koji su imali više od 5 povraćanja u prva tri dana od početka primene atropina imaju 9 puta veći rizik da će biti operisani. Preostalih 55 pacijenata uspešno je izlečeno hirurškom intervencijom (100%) uz 6,3% postoperativnih komplikacija od kojih se u 3,2% radilo o insuficijentnoj piloromiotomiji, a, koje su takođe uspešno izlečene peroralnom administracijom atropina, tako da reintervencije nisu bile potrebne.

Zaključak. Visoka stopa uspešnosti bez štetnih efekata oralno primenjenog atropina, čini ga prihvatljivom alterativom piloromiotomiji u lečenju HSP, posebno u slučajevima sa kontraindikacijama za opštu anesteziju. Pokazalo se da je primena inicijalno visokih doza efikasnija u odnosu na postepeno povećavanje oralne doze atropin sulfata. Hipohloremijska alkalozna i kontinuirano povraćanje, smatraju se potencijalnim prediktivnim faktorima negativnog ishoda atropinskog tretmana. Peroralno ordiniran atropin kod dece sa insuficijentnom piloromiotomijom, treba da bude terapija izbora.

Ključne reči: Hipertrofična stenoza pilorusa, odojče, povraćanje, piloromiotomija, Atropin sulfat.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Dečja hirurgija

ABSTRACT

Introduction/Aim. Infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS) is the most common cause for surgery in the newborn and young infant. Extramucosal pyloromyotomy is the gold standard treatment of IHSP, but treatment with atropine sulphate has also leads to a successful outcome and in some countries it was introduced as the first line of therapy. Conservative treatment of IHPS is of great importance because it saves a newborn from stress caused by surgery and general anesthesia. This study evaluates the impact of various oral administration regimens of atropine on its efficacy in treating IHPS with defining predictive factors and analyzing their impact on the outcome of atropine treatment. A comparison of the efficiency of the conservative tertment with the pyloromyotomy was also performed.

Methods. The study included 100 patients treated for IHSP at the University Children's Hospital in Belgrade in the period from 2006 - 2016. Clinical examination, laboratory analysis and ultrasonography were performed in all patients on admission. Fifty-five of them (55%) underwent surgery immediately after diagnosis was set. The remaining 45 (45%) patients were treated conservatively by atropine sulfate. We analyzed the efficacy of that treatment, with different drug dosage regimens and with definition of potential predictive factors of the negative outcome. Evaluation of the treatment was also analyzed by descriptive statistical methods and multivariate logistic regression model.

Results. Group of patients, conservatively treated, included 45 patients, of whom 36 (80%, $p=0,0008$) were successfully cured, without the need for surgery and without complications. It has been shown that in terms of sex prevalence, age, birth weight, body weight on admission, duration of symptoms, pyloric muscle thickness and length, there is no statistically significant individual effect on the success of atropine treatment. Patients who received progressively increased dose of atropine have an 18 times higher risk of surgery, patients who have hypochloremic alkalosis have a 15 times higher risk, while others, who vomited more than 5 times within the first three days of therapy are 9 times more likely to be surgically treated. The remaining 55 patients were successfully treated by surgical intervention (100%) with 6.3% of postoperative complications, of which 3.2% were insufficient pyloromyotomy. They were successfully treated by orally administered atropine, so reintervention was not necessary.

Conclusion. High success rate and no side effects represent an orally administered atropine treatment as a suitable alternative for management of IHPS, especially in cases of risk or

contra-indications for general anesthesia Administration of initially high doses has been shown to be more effective in relation to gradually increased oral doses of atropine sulfate. Hypochloremic alkalosis and continued vomiting are considered as potential predictive factors of negative outcome of atropine treatment. Orally administered atropine in children with insufficient pyloromyotomy should be a therapy of choice.

Key words: Infantile hypertrophic pyloric stenosis, infants, vomiting, pyloromyotomy, Atropine sulphate

Scientific domain: Medicine

Narrow scientific domain: Pediatric surgery

SADRŽAJ

1. UVOD	
1.1. . Definicija	1
1.2. . Istorijat.....	1
1.3. . Embriologija želuca i pilorusa.....	2
1.4. . Anatomija želuca i pilorusa.....	3
1.4.1. Mehanizam protoka kroz pilorus.....	7
1.5. Ptogeneza kliničkih poremećaja pilorusa.....	7
1.6. Epidemiologija.....	9
1.7. Etiologija.....	10
1.7.1. Genetika.....	10
1.7.2. Imunohistohemijske abnormalnosti.....	12
1.7.3. Teorija o infektivnom uzročniku.....	14
1.7.4. Teorija hiperaciditeta.....	15
1.7.5. Perinatalni faktori rizika za HSP.....	16
1.8. Klinička slika.....	18
1.8.1. Rana prezentacija.....	18
1.8.2. Atipična prezentacija.....	19
1.8.3. Kasna prezentacija.....	20
1.9. Fizikalni nalaz i laboratorijske analize.....	21
1.10. Diferencijalna dijagnoza.....	24
1.11. Dijagnostika.....	26
1.11.1. Fluoroskopija gastroduodenuma.....	26
1.11.2. Ultrasonografija.....	28
1.11.3. Endoskopija.....	30
1.12. Lečenje.....	31
1.12.1. Preoperativna priprema.....	31
1.12.2. Hirurško lečenje.....	33
1.12.3. Postoperativna nega.....	38
1.12.4. Perioperativne komplikacije.....	39
1.12.5. Medikamentozno lečenje.....	43
1.12.6. Prednosti i nedostaci medikamentoznog i hirurškog lečenja HSP.....	47
1.12.7. Balon dilatacija.....	48
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	50
3. MATERIJAL I METODE.....	51
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	55
4.1. Kliničke karakteristike ispitanika.....	56
4.2. Trajanje simptoma bolesti kod ispitanika.....	61
4.3. Ultrazvučni nalazni ispitanika.....	63
4.4. Uticaj dužine trajanja simptoma bolesti na debljinu pilorusnog mišića.....	64
4.5. Uticaj uzrasta ispitanika na debljinu pilorusnog mišića.....	65

4.6. Uticaj telesne mase na prijemu na dimenzije pilorusa.....	66
4.7. Laboratorijske analize ispitanika.....	67
4.8. Medikamentozno lečeni ispitanici po kliničkim karakteristikama i ishodu lečenja..	68
4.9. Uticaj različitih režima oralne primene atropina na njegovu efikasnost.....	72
4.10. Komplikacije nakon hirurškog tretmana.....	73
4.11. Dužina hospitalizacije ispitanika.....	74
5. DISKUSIJA.....	76
6. ZAKLJUČCI.....	101
7. LITERATURA.....	103

1. UVOD

1.1. Definicija hipertrofične stenoze pilorusa

Hipertrofična stenoza pilorusa (HSP) predstavlja suženje izlaznog trakta želuca, nastalo zbog hipertrofije cirkularnog mišićnog sloja pilorusa. Usled hipertrofije mišića, pilorusni kanal se sužava i izdužuje što dovodi do nemogućnosti želudačnog pražnjenja. Zadebljanje mišićnog sloja pilorusa je progresivno i od delimične, postepeno dovodi do potpune opstrukcije (1). HSP je praćena karakterističnim „projektilnim“ povraćanjem (povraćanje u mlazu) sadržaja bez primesa žuči, javlja se u tipičnoj uzrasnoj grupi, između 3. i 12. nedelje života, najčešće između 5. i 6., sa incidencom od oko 3/1000 živorođene dece, četiri puta češće kod dečaka. HSP je najčešći razlog za hiruršku intervenciju u uzrastu novorođenčeta i mladog odojčeta.

1.2. Istorijat

Najraniji izveštaji o stenozu pilorusa iako bez značajnijeg uticaja na tadašnje medicinsko znanje, uglavnom su bili geografski i lingvistički rasuti, individualni prikazi slučaja (2).

Prvi koji je opisao simptome stenoze pilorusa bio je čuveni nemački hirurg Guilihelmus Fabricius Hildanus (1560-1634), koji u svom zapisu iz 1641. godine prikazuje lečenje dečaka sa spastičnim, nekontrolisanim povraćanjem, koje se završilo letalno nakon 6 meseci (3). Škotski hirurg, anatom i botaničar, Patrick Blair (1680-1728) objavio je 1717. godine obdukcioni nalaz muškog odojčeta sa pilorusnom stenozom i bez obzira na prilično dobar opis koji je dao „kartilaginozan i sklon osifikaciji pilorus, kroz koji ništa ne može da prođe u tanko crevo“, prošao je nezapaženo. Christofer Veber je 1758. godine prijavio obdukcioni nalaz uz skoro identičan opis pilorusa, samo je odojče ovoga puta bilo ženskog pola. Škotski lekar George Armstrong (1720-1789), koji je otvorio prvi dispanzer za siromašnu decu, bavio se iznalaženjem najbolje formule za dohranu beba i skicirao preteču flašice za hranjenje beba, 1771. godine u svojoj knjizi „Najfatalnije bolesti u detinjstvu“, koja je doživela tri izdanja, opisuje obdukcioni nalaz kod tronedeljne bebe, koja je umrla „punog želuca i praznih creva, kao da je spazam pilorusa sprečavao prolazak hrane“ (4). Farmaceut i lekar Hezekiah Beardsley (1748-1790) objavio je 1788. godine izveštaj pod nazivom „Kongenitalna hipertrofična stenoza pilorusa“ sa obdukcionim nalazom pilorusa koji je „opkoljen tvrdom kompaktnom supstancom, što ne dozvoljava prolaz u duodenum“, kod dečaka koji je umro u

petoj godini života, a povraćao je od neonatalnog uzrasta (5). S obzirom na uzrast deteta, pitanje je da li se u tom slučaju zaista radilo o pravoj hipertrofičnoj stenozu, ili je zadebljanje zida pilorusa bilo rezultat upornih pokušaja da se savlada distalna, intraluminalna prepreka na duodenumu. Sličan izgled pilorusa na obdukcijom nalazu, 1799. godine objavljuje u jednom od svojih radova i Michael Underwood (1736-1820), engleski hirurk poznat po tome što je prvi dao klinički opis dečije paralize. Nakon vremenskog jaza od oko 40 godina Thomas Williamson, u radu iz 1841. godine, hipertrofični pilorus nađen na obdukciji definiše kao urođenu bolest, koja se češća javlja kod dečaka. Siemon-Dawosky je 1842. godine prijavio prvi slučaj u Nemačkoj i prvi upotrebio termin projektilno opisujući simptome i način povraćanja kod dece sa HSP. U njegovom opisu je akcenat na submukoznom tkivu, koje je hipertrofično.

Patološku anatomiju izmenjenog pilorusa dali su Landerer 1879. godine i Maier 1885. godine, pri čemu je Landerer bio prvi koji je upotrebio termin kongenitalna uz hipertrofičnu stenozu pilorusa (6). To su najznačajniji zapisi o ovoj, u to vreme misterioznoj i smrtonosnoj bolesti, pre izveštaja Haralda Hirschprunga (1830-1916). Ovaj danski pedijatar, značajna figura evropske medicine toga vremena, je na kongresu u Wiesbadenu 1887. godine, prikazao svoja dva mala pacijenta, uz patološki nalaz Landerera i Maiera koji potvrđuje HSP. Godinu dana kasnije taj prikaz je i publikovan, što je probudilo interesovanje i pokrenulo istraživanje tog entiteta (7). Finkelstein je 1896. godine skrenuo pažnju na prezentaciju palpabilnog tumora kod HSP, a već 1902. godine objavljena je prva veća serija od 7 slučajeva (8).

Sledećih dvadesetak godina publikovano je nekoliko stotina radova u kojima se pokušava da odgonetne etiologija hipertrofične stenozu pilorusa kod dece. I više od sto godina kasnije, pravi etiološki faktor nije definisan, ali se značajan napredak napravio u dijagnostici i lečenju hipertrofične stenozu pilorusa kod dece.

1.3. Embriologija želuca i pilorusa

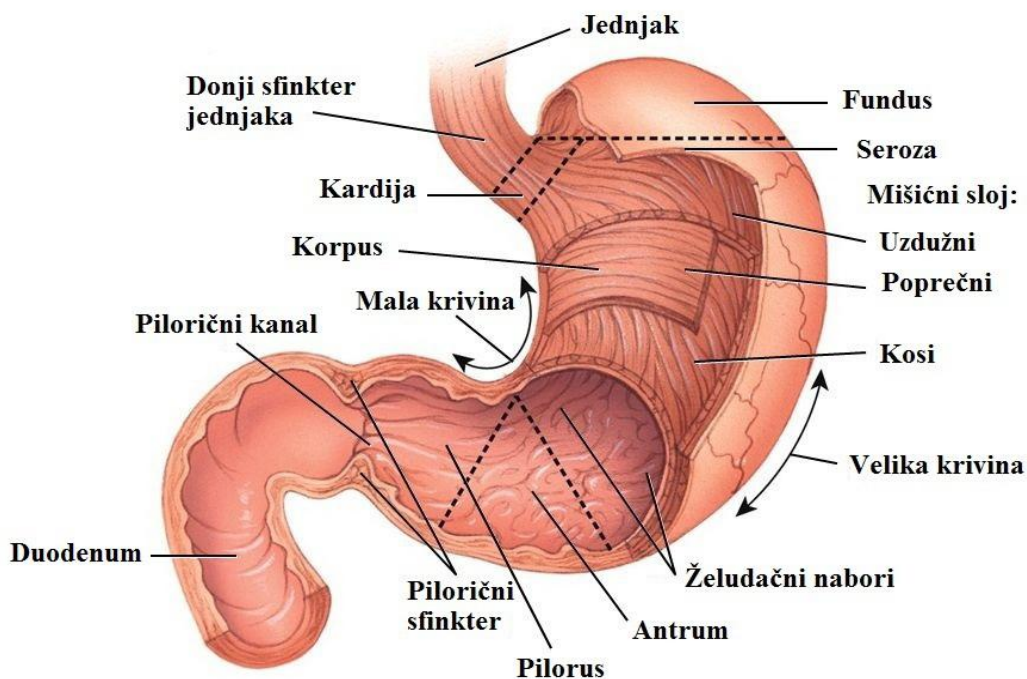
Želudac obavlja brojne funkcije u organizmu (varenje hrane, imunološka odbrana, hormonska regulacija metaboličke homeostaze), zbog čega je i evolutivno raznolika struktura. Kao za sve organe porekla endoderma, tako je i za razvoj želuca odgovoran niz epidermo-mezenhimalnih interakcija, što je vremenski i prostorno krajnje dinamičan proces. Svoj embriološki razvoj počinje u 4. gestacionoj nedelji od vretenastog proširenja prednjeg creva, rotacijom oko svoje antero-posteriorne osovine. Kaudalni, pilorični deo se kreće u desno i put

gore, dok se kranijalni odnosno kardijalni deo rotira u levo i naniže. Brži rast zadnje strane uslovljava da konačno formirana velika krivina bude tri puta duža od male. Ultrazvučno se fetalni želudac može vizuelizovati u desetoj nedelji gestacije, a njegov karakterističan oblik i formiran pilorus vide se u 14. gestacionoj nedelji (9).

1.4. Anatomija želuca i pilorusa

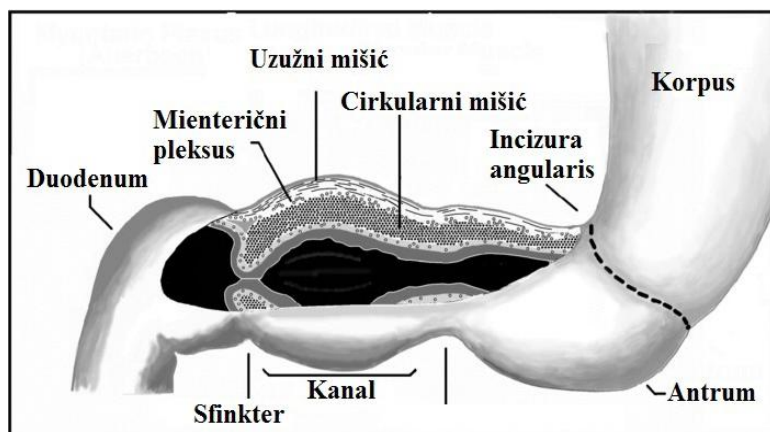
Želudac (*lat. ventriculus*), prošireni je deo digestivnog trakta, koji svojim gornjim delom komunicira sa jednjakom (*oesophagus*) preko kardijačnog otvora (*ostium cardiacum*), a donjim krajem, koji je predstavljen piloričnim otvorom (*ostium piloricum*), povezan je sa dvanaestopalačnim crevom (*duodenum*). Smešten je u gornjem levom delu abdominalne šupljine, a zahvaljujući naborima u njegovom zidu, menja veličinu u zavisnosti od količine hrane koja se unese. Ima oblik slova J i dve ivice, levu, konveksnu (*curvatura majus*) i kraću desnu (*curvatura minor*), a pruža se od spoja sa jednjakom gde formira *incisuru cardialis*, do pilorusnog otvora gde formira žleb, *sulcus pyloricus*. Duž pilorusnog žleba, koji predstavlja spoj želuca i duodenuma, vidi se prepilorična, Mejova vena (*v.Mayo- prepylorica*). Zid želuca je troslojan: želudačna sluznica (mukoza) u kojoj su žlezde koje luče želudačnu kiselinu, mišićni sloj čije kontrakcije obezbeđuju mešanje hrane i serozna membrana koja obavija želudac u celini. Žlezde koje luče želudačnu kiselinu (HCl) smeštene su u mukoznom sloju fundusa i tela želuca, dok prepilorusne žlezde luče sluz koja štiti želudac od autodigestije. Mišićni omotač želuca je troslojan, mada su sva tri sloja prisutna samo u telu želuca (slika 1).

Vertikalni deo želuca je horizontalnom ravni koja prolazi kroz gornji pol kardije podeljen na gornji kraj ili dno želuca (*fundus gastricus*) i prošireni deo ili telo želuca (*corpus gastricus*), koji se od incizure angularis nastavlja znatno kraćim horizontalnim delom koji se zove pilorusna regija (*pars pylorica*). Pilorusna porcija je srednjim žlebom (*sulcus intermedius*) dalje podeljena na početni, široki deo *vestibulum pyloricus* ili antrum (levo) i *canalis pyloricus* (desno) čija je dužina oko 2,5cm i koji se završava valvulom- *sphincter pyloricus* u duodenumu. Pilorus je prelazna zona između želuca i duodenuma, čija je osnovna funkcija kontrola protoka između želuca i tankog creva, sprečava vraćanje crevnog sadržaja u želudac, kao i prelazak krupnih partikula hrane i nesvarenog sadržaja iz želuca u duodenum.



Slika 1. Građja želuca i pilorusa, prerađeno iz (10)

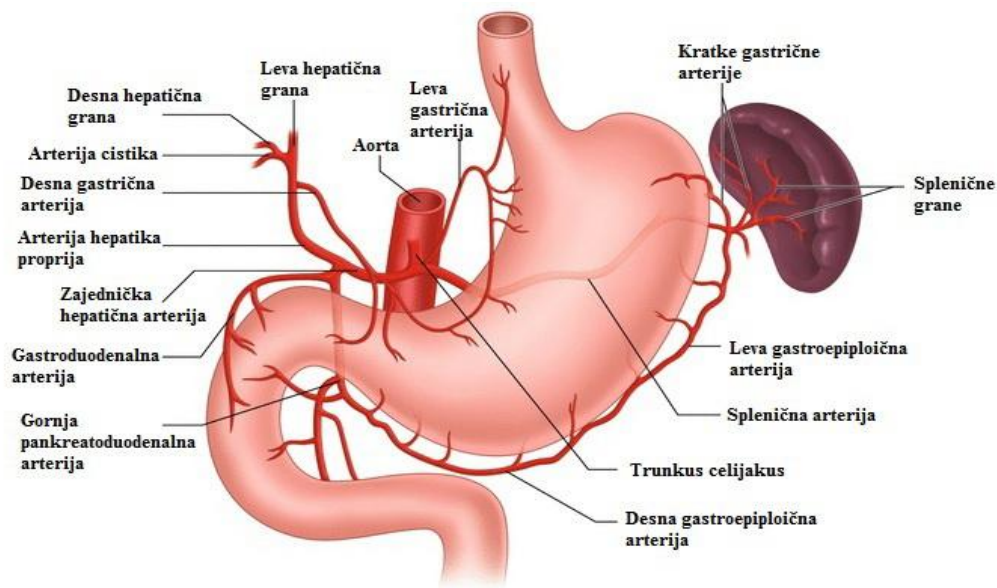
Njegova anatomska građa je podjednako kompleksna, koliko je složen i kontrolni mehanizam funkcije koju obavlja, a čine ga gastrointestinalni hormoni i enterički nervni pleksus. Uloga sfinktera objašnjena je i samim imenom pilorus, što u direktnom prevodu znači stražar, a reč je grčkog porekla, *pyle* - izlaz, kapija i *ourus* - čuvar. Pilorus je pravi, anatomski sfinkter, potpuno različit od spoja jednjaka sa želucom (ezofagogastrični prelaz) koji je funkcionalni sfinkter i gde je protok regulisan promenama gradijenta pritiska generisanog dijafragmom. Na uzdužnom preseku pilorusa, u nastavku velike krivine želuca, jasno se razlikuju dve mišićne „petlje“, donji pilorusni sfinkter, koji okružuje uski pilorusni otvor u bulbusu duodenuma i srednji, koji se nalazi na oko 2cm uzvodno. Ove „petlje“, koje čine i uzdužna i kružna vlakna, definišu anatomske granice pilorusa. Sva ta mišićna vlakna pružaju se ka suprotnoj strani (u nastavku male krivine želuca) koja je uža od navedene, formirajući pilorusni torus (11). Kontrakcija kružnih vlakana sužava lumen pilorusnog kanala, dok kontrakcija longitudinalnih približava distalni srednjem sfinkteru i funkcionišu kao celina (slika 2).



Slika 2. Shematski prikaz pilorusnog kanala, prerađeno iz (12)

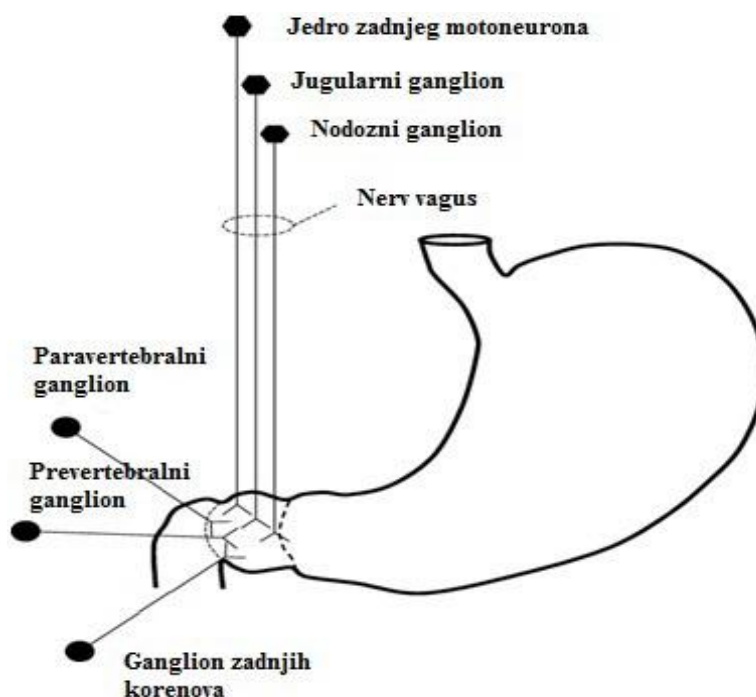
U sluznici pilorusa, za razliku od želudačne sluznice, ima manje parijetalnih ćelija, a većina žlezda sekretuje mukus. Postoji izvestan broj G ćelija koje sekretuje gastrin, a prisutne su enteroendokrine ćelije, koje izlučuju serotonin i somatostatin (13).

Velika količina energije koju želudac troši prilikom procesa varanja hrane, zahteva i bogatu vaskularizaciju. Svi arterijski krvni sudovi želuca dolaze iz *truncusa coeliacusa*, preko dve arterijske arkade. Arterijsku arkadu male krivine, čine anastomozirajući se međusobno, *a.gastrica sinistra*, koja je završna grana *truncusa celiacusa* i *a.gastrica dextra* bočna grana *a.hepaticae communis*, čija je grana i *a.pylorica*. Arterijsku arkadu velike krivine čine *a.gastroepiploica sinistra* (grana *a.splenike*) i *a.gastroepiploica dextra* (leva završna grana *a.gastroduodenalis*) (slika 3). Vene želuca prate istoimene arterije i sve su pritoke *v.portae hepatis*, sem ushodnih grana kardije koje pripadaju slivu gornje šuplje vene. Zbog toga problemi u krvotoku vene porte dovode do varikoznih proširenja vena na kardiji i u abdominalnom delu jednjaka i krvarenja u želudac. Prepilorična vena silazi preko pilorusa u desnu gastričnu venu. Zbog toga što je ova vena lako uočljiva i hirurzi je koriste za identifikaciju pilorusa.



Slika 3. Vaskularizacija želuca i pilorusa, prerađeno iz (14)

Želudac je inervisan preko tri vegetativna spleta: *plexus gastricus*, *plexus splenicus* i *plexus hepaticus*, a u njegoj inervaciju učestvuju i vlakna *n. vagusa*. Navedeni spletovi u zidu želuca grade dva plexusa: *plexus myentericus* i *plexus submucosis*. Pylorus je takođe izuzetno bogato inervisan. Za spoljašnju inervaciju odgovoran je vagus, uglavnom njegova senzorna vlakna (15). Motorna vlakna vagusa, posreduju u odgovoru receptora za istezanje oslobađanjem enkefalina i acetilholina u slučaju kontrakcije, dok su vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) i azot oksid (NO) odgovorni za relaksaciju (16). I simpatička ili adrenergička nervna vlakana, prisutna su u velikom broju. Unutrašnja inervacija potiče od mienteričnog plexusa želuca, koji se preko pilorusa nastavlja u duodenum. Ganglijske ćelije pilorusa su velike, smeštene duboko u njegovoj cirkularnoj muskulaturi. Enkefalini i supstanca P kao ekcitatorni i VIP i NO kao inhibitorni transmiteri, smešteni su u nervnim ćelijama. Više neuropeptida i transmitera se nalazi u velikim sinaptičkim vezikulama, dok je u malim vezikulama dominantan acetilholin. U pilorusu, Cajalove intestinalne ćelije (ICC) odgovorne za inhibiciju mišićnog tonusa formiraju čvršće veze među sobom i sa glatkom muskulaturom, za razliku od ostatku digestivnog trakta gde su te veze čvršće sa nervnim završecima (17). One su, smatra se, posrednici u inhibiciji mišićnih kontrakcija, nakon oslobađanja inhibitornih transmitera, npr azot-oksida.



Slika 4. Inervacija pilorusa, prerađeno iz (17)

1.4.1. Mehanizam protoka kroz pilorus

Funkcija pilorusa u regulisanju protoka između želuca i duodenuma i obratno, upravo je uzrokovana njegovom anatomijom. Njegova se „geometrija“ dramatično menja od opuštenog stanja, kada je pilorus gladak i ravan, do zatvaranja, kada se njegov lumen pretvara u zvezdasti preoz. Takav izgled mu daju nabori sluznice koji skoro da ispunjavaju lumen pilorusa tokom snažne kontrakcije. Pilorus je tonički kontrahovan sa suženim otvorom, sve dok intragastrični pritisak ne postane jači od otpora pilorusa, kada se otvara i propušta himus. To se dešava u pravilnim razmacima, tako da hrana postepeno prelazi iz rezervoara sa mehaničkom i hemijskom probavom (želudac) u provodnik za apsorpciju nutrijenata (crevo).

Na pilorusni tonus i brzinu protoka utiče i stepen aciditeta i nutritivni sastav hrane u želucu, tako da je brzina protoka nemasnog, viskozno obroka oko 3,8 ml/min, dok se složene masti iz želuca evakušu brzinom od 1,5 ml/min (18). Gastroduodenalna koordinacija i optimalan protok iz želuca u duodenum, zahteva gastičnu kontrakciju sinhronizovanu sa duodenalnom relaksacijom. Antroduodenalnom manometrijom i ultrazvučnim praćenjem, registrovani su ciklusi kontrakcije želuca koji traju oko 20 sekundi, uz impulse protoka od svega 3 sekunde (19,20). Sam mehanizam prolaska želudačnog sadržaja ka duodenumu,

podrazumeva najpre ulaz samo izotonične tečnosti u pilorus po principu „dekantiranja“. Prisustvo sadržaja u pilorusu uzrok je pilorusnoj kontrakciji, pa se taj sadržaj u mlazu izbacuje kroz duodenopilorični spoj u bulbus duodenuma. Funkcionisanje pilorusa kao mlaznice, omogućava stalno mešanje himusa sa pankreatikobilijarnim sokovima, prisutnim u duodenumu. Punjenje duodenuma himusom dovodi do povećavanja pritiska u njemu što uzrokuje kontrakciju i zatvaranje pilorusnog sfinktera, a peristaltički talas duodenuma potiskuje hranu distalnije.

1.5. Patogeneza kliničkih poremećaja pilorusa

Pilorus, kao fiziološko suženje digestivnog trakta, pomaže digestiju selektivnim zadržavanjem krupnijih partikula hrane koje vraća na dodatnu preradu. Ukoliko se to ne bi dešavalo, enzimska digestija u tankom crevu tih mehanički neobrađenih čestica bila bi nedovoljna, što bi vodilo u malapsorpciju (klinička slika takozvanog *dumping syndrome*, koji se javlja nakon hirurških intervencija na želucu i pilorusu) a takođe bi žuč refluksirala u želudac i dovođila do gastritisa (21). Svako odstupanje od fiziološkog funkcionisanja pilorusa uzrok je jednom, od dva moguća patološka stanja: infantilna hipertrofična stenoza pilorusa ili duodenogastrični refluks.

Najčešći razlog pilorusnoj opstrukciji je hipertrofija njegovog mišića koja se karakteristično javlja u prvim nedeljama života. Izrazito zadebljanje pilorusnog mišića uz sužavanje i izduživanje pilorusnog kanala, dovodi postepeno do potpune opstrukcije antruma želuca, koji kompenzatorno postaje dilatiran i hipertrofičnog zida usled pojačane peristaltike. Nejasnoća oko toga da li do formiranja pilorusnog tumora dolazi zbog hipertrofije (uvećanje) ili hiperplazije (povećanje broja) ćelija pilorusnog mišića, razrešena je imunohistohemijskom analizom uzetih biopsija pilorusnog mišića kod HSP, koja je potvrdila prisustvo obe komponente (22). Registrovane su i promene u vlaknima glatkog mišića, distribuciji i strukturi enteričkih nerava, smanjena količina NO, izmenjene ICC, povećana sinteza faktora rasta, tako da udruženost ovih abnormalnosti onemogućava relaksaciju pilorusnog mišića (23). Još jedna potvrda da je za potagonezu pilorusnog „tumora“, presudan funkcionalni integritet pilorusnog sfinktera (sve gore navedene komponente), leži u činjenici da će hipertofičan mišić ostati nepromenjen nakon gastroenterostomije, a da će se njegove dimenzije vratiti u normalu, ukoliko se uradi piloromiotomija.

Duodenogastrični refluks uzrokovan je neadekvatnim pilorusnim zatvaranjem nakon porasta pritiska u duodenumu, što je funkcionalna suprotnost HSP. Blaži oblik duodenogastričnog refluksa se verovatno povremeno dešava kod bilo koje osobe i normalno je asimptomatski, dok je kontinuirani refluks koji traje duži vremenski period, patološki nalaz. Dugo se smatralo da je duodenogastrični refluks samo klinička manifestacija neke bolesti, kao i da se javlja isključivo nakon nekih hirurških intervencija (operacije na želucu, piloroplastike, holecistektomije). Međutim, promene koje su viđene na želucu kod neoperisanih pacijenata pa i dece, a koji su imali karakteristične simptome (mučnina, povraćanje, bol u epigastrijumu), potvrdile su da refluks sadržaja iz duodenuma u želudac može biti i uzrok, a ne samo posledica (24).

Uzrok pilorusnoj inkompetenciji može biti i hiperglikemija, koja dovodi do prolongiranih toničnih kontrakcija pilorusa, pa pacijenti sa diabetes mellitusom imaju tegobe zbog odloženog pražnjenja želuca.

1.6. Epidemiologija

Početak dvadesetog veka hipertrofična stenoza pilorusa više nije bila nepoznata bolest, prikazivane su i manje serije bolesnika, tako da je statistika iz 1910. godine, koju je objavio Ibrahim sadržala 598 prikaza slučajeva (5). Još tada je primećena veća učestalost na anglo-saksonskom području, predominacija muškog pola, takođe veća učestalost među prvorođenom decom. Jedino tadašnje razmišljanje da je to bolest „intelektualne klase“, a ne proleterijata, zbog učestale pojave HSP među decom lekara, nije potvrđena : „više je u pitanju neuropatski hereditet, nego intelektualna superiornost“ - Ibrahim, 1910. godine (5).

Prva ozbiljna epidemiološka studija vezana za hipertrofičnu stenozu pilorusa potiče iz 1941. godine i u njoj se prikazuje incidenca od 4 na 1000 živorođene dece u Gothenburgu u Švedskoj (25). Do devedesetih godina dvadesetog veka se ta cifra nije značajnije menjala, kretala se u rasponu od 2-5/1000, a ukoliko su beležena veća odstupanja, uglavnom su se odnosila na studije sa manjim brojem ispitanika (26–29). Hipertrofična stenoza pilorusa se mnogo češće javlja u zapadnom svetu nego u drugim regijama, a razlozi za takvu geografsku distribuciju su još uvek nepoznati. Statistički podaci iz SAD pokazuju dva puta veću učestalost HSP kod bele, u odnosu na decu negroidne rase, dok samo jedna četvrtina od ukupnog broja dece pripada mongoloidnoj rasi (30). Sezonska varijacija uočena od strane nekih autora sugeriše da spoljašnji faktori, koji mogu delovati bilo kada od začeca do ranog

postnatalnog života, mogu imati direktan ili indirektan uticaj na anatomiju i proliferaciju pilorusnog mišića (31). Malobrojne studije uz kontradiktornost prikazanih rezultata, razlog su da se uticaj klimatskih faktor na incidencu hipertrofične stenozе pilorusa ne smatra bitnim, a takođe je nemoguće klimatske različitosti gledati odvojeno od razlika u genetskoj strukturi, ishrani i kulturnim navikama (32). Generalno je povezanost sociodemografskih pokazatelja i geografskih varijacija oskudno dokumentovana.

Incidencа HSP u Evropskoj uniji, pre svega u zemljama severne Evrope Danskoj i Švedskoj beleži pad u poslednjih par decenija, a razlog koji je do toga doveo nije otkriven (33). Beleži se i niža incidencа HSP u Nemačkoj, ali regionalne razlike u učestalosti zahtevaju dalja istraživanja etioloških faktora koji imaju uticaj na pojavu hipertrofične stenozе pilorusa (34).

1.7. Etiologija

Etiologija hipertrofične stenozе pilorusa je predmet višedecenijskih istraživanja, ali još uvek nije precizno definisan uzrok koji dovodi do mišićne hipertrofije. Istorijski gledano, pokušaji da se objasni nastanak HSP mogli su se naći u većini radova sa pojedinačnim prikazima slučajeva, u vreme kada se stenozа pilorusa tek počela opisivati kao poseban entitet. Tako je Hirschprungovo objašnjenje bilo, da se radi o urođenom, organskom defektu koji uslovljava patološki razvoj zida pilorusa, zbog čega dolazi do sužavanja pilorusnog kanala (35), ali ta teorija nije mogla da objasni izostanak promena na pilorusu fetusa i novorođenčeta u prvim nedeljama života, a kasniju pojavu bolesti.

Sledeće objašnjenje dao je John Thompson 1895. godine, po kome je hipertrofija posledica, a spazam uzrok. Smatrao je da postoji urođena „disharmonija“ između želuca i pilorusa, u smislu da relaksaciju želuca ne prati kontrakcija pilorusa i obratno, pa ta inkoordinacija ustvari dovodi do radne hipertrofije mišića (6). Elemente navedenih, moguće je naći u svim kasnije razvijenim teorijama, zasnovanim na: genetskim abnormalnostima, imunohistohemijskim abnormalnostima, infektivnom uzročniku ili hiperaciditetu (36–38). Aktuelnom teorijom o multifaktorijalnom uzroku hipertrofične stenozе pilorusa, jedino je moguće odgovoriti na većinu pitanja i istovremeno objasniti: odsustvo hipertrofije na rođenju a njenu pojavu krajem prvog meseca života, veću kiselost želudačnog sadržaja kod dece sa HSP, veću učestalost u porodicama sa pozitivnom anamnezom i značajno češću pojavu HSP

kod dece muškog pola; brz nestanak simptoma i trajno izlječenje hirurškom intervencijom, a moguća spontana rezolucija nakon nekoliko nedelja ili meseci života na parenteralnoj ishrani.

1.7.1. Genetika

Utvrđivanje postojanja genetske predispozicije za neku bolest, podrazumeva kako pronalazak genetskih aberacija tako i procenu heritabilnosti i učestalost porodične agregacije. Ovaj entitet je zbog svoje složenosti, već decenijama unazad predmet ozbiljnih analiza, tako da su prve značajne studije na ovu temu još iz šezdesetih godina prošlog veka (36–38). I ove i mnoge kasnije studije podržavaju genetsku pozadinu HSP, ali bez Mendelovog (jednostavno gensko nasleđivanje u kome jedan gen odgovara jednoj osobini) modela nasleđivanja. Jedan gen, bez obzira na stepen senzitivnosti, nije dovoljan da prouzrokuje kompleksno oboljenje, već ga obično izazove interakcija više gena uz uticaj spoljašnjih faktora. Genetska predispozicija za neku bolest podrazumeva stepen senzitivnosti na faktore okoline, koji mogu dovesti do bolesti (39). Svaki pojedinac u populaciji ima neki stepen predispozicije određen kombinacijom gena, a zavisno od njihovog praga osetljivosti, bolest će se pojaviti ili ne.

Najranije zapažena etiološka odlika HSP je njena znatno veća učestalost kod muškog pola, što je i pokrenulo istraživanja sa ciljem da se uzrok pronađe u genomu. Bez obzira na dugotrajnost u traženju te veze, još uvek se ne može reći da objašnjenje postoji. Veća učestalost još nekih gastrointestinalnih bolesti kod dečaka (Hirschprungova bolest, invaginacija, rota virusne infekcije gastrointestinalnog trakta), možda ukazuje na sporije sazrevanje funkcije digestivnog trakta kod dečaka, što automatski daje i niži prag osetljivosti za određene bolesti (40).

Veća učestalost HSP kod prvorodne dece prvi put je zabeležena još 1927. godine (41). Ova je tvrdnja načelno prihvaćena, mada se većina kasnije dobijenih podataka nije odnosila generalno na prvorodenu decu, već je dokazano duplo manja verovatnoća pojave HSP kod, na primer, četvrtog deteta po redu (42).

Porodična agregacija HSP je 30% (43), a šest puta (48% : 8%) je veći rizik kod monozigotnih nego kod dizigotnih blizanaca (44).

Izvestan stepen veće učestalosti HSP kod nekih sindroma: Cornelia de Lange, Apert, Opitz FG, Marden-Walker, trisomy 21, trisomy 18, duplication 1q, duplication 9q, deletion 11q, ring 12, Denys-Drash, paramyotonia congenita, takođe ukazuje na mogući genetski uticaj (45). Udruženost HSP sa atrezijom jednjaka, cističnom fibrozom, laparoshisom,

dijafragmalnom kilom, Gilbertovim sindromom i drugim urođenim anomalijama, iako jako retka, analizira se sa ciljem da se pronađe veza koja bi ukazala na zajednički etiološki faktor, tačnije isti ili sličan genski zapis (46–48).

Identifikovano je više genskih lokusa, odgovornih za pojavu HSP: nNOS - gen za azot oksid sintetazu (njen nedostatak je odgovoran za pilorospazam) i lokus na X hromozomu zbog koga je bolest češća kod dečaka. Nekoliko desetina jonskih kanala - *Transient Receptor Potential channels* (TRPc), lokalizovano je na plazma membrani neurona i drugih ćelija alimentarnog trakta sa dejstvom na regulaciji motiliteta gastrointestinalnog trakta, apsorptivnih i sekretornih procesa, protoka krvi, homeostaze sluznice creva i mnogih drugih funkcija digestivnog sistema. Iako njihova uloga i način delovanja nisu potpuno jasni, promene u njihovom broju ili funkciji uzrok su raznim poremećajima i bolestima digestivnog sistema. Podela na više grupa urađena je na osnovu sličnosti njihovog aminokiselinskog sastava, a grupa sa oznakom TRPc sastavljena od sedam „članova“ TRPc₁₋₇ od posebnog je uticaja na funkciju glatke muskulature digestivnog trakta i smatraju se odgovornim za mišićnu hipertrofiju. Veći broj i uticaj TRPc_{5,6} uočen je histopatološkim pregledom i imunohistohemijskom analizom preparata hipertrofičnog pilorusnog mišića zbog čega se smatraju odgovornim za pilorusnu mišićnu hipertrofiju (49–51), ali je ovom teorijom teško objasniti trajno izlječenje piloromiotomijom.

Analiza uticaja spoljašnjih faktora u perinatalnom periodu, uz prisutnu genetsku predispoziciju, pokazala je da izloženost hemikalijama može izmeniti ekspresiju ili funkciju proteina kroz genetske i epigenetske mehanizme. Kako se HSP retko viđa u ekonomski nerazvijenim zemljama, a incidenca joj je najveće u industrijalizovanim i krajevima sa razvijenom privredom, smatra se da veća učestalost HSP povezana je sa upotrebom pesticida. Njihov uticaj na većinu poznatih faktora rizika (muški pol, rasa, starost majke...) odgovornih za pojavu hipertrofične stenoze pilorusa je značajan, ali je još uvek nejasan sam mehanizam kojim se to dejstvo ostvaruje i zahteva dalja istraživanja (52).

1.7.2. Imunohistohemijske abnormalnosti

Po jednoj od teorija, prolongirani pilorospazam odnosno odsustvo relaksacije pilorusnog mišića dovodi do razvoja hipertrofije. Radnom hipertrofijom, koja čini suštinu navedene teorije, teško je objasniti zahvaćenost uglavnom cirkularnog mišićnog sloja kada oba mišićna sloja učestvuju u pilorospazmu. Takođe je nejasna značajna debljina pilorusnog

mišića kod dece koja su operisana ubrzo nakon pojave prvih simptoma, kada je neophodno da spazam traje izvesno vreme, kako bi mišić odgovorio hipertrofijom. Bez obzira na navedene nejasnoće, objašnjenje nastanka HSP radnom hipertrofijom aktuelno je i danas (53).

Kako je i kod Hirschprungove bolesti odsustvo relaksacije mišića suština problema, krenulo se sa traženjem abnormalnosti u pilorusnoj inervaciji. U početku je pažnja istraživača bila usmerena na ganglijske ćelije mienteričnog plexusa, na kojima su se očekivale glavne promene. Dobijani rezultati bili su kontradiktorni, od nalaza manjeg broja ganglijskih ćelija i različitog stepena degeneracije i nezrelosti do rezultata koji nisu pokazivali nikakvo odstupanje od zdravog (54–56). Usavršavanje laboratorijskih tehnika i opreme, omogućilo je izvođenje sofisticiranijih analiza koje su promenile i proširile predmet interesovanja naučnika. Elektronskom mikroskopijom je registrovan manji broj nervnih ćelija u mienteričnom plexusu, koje imaju izdužene aksone sa degenerativnim završecima, a nervna vlakna su zadebljala i grupišu se u snopove.

Histohemijskim merenjem nivoa acetilholinesteraze (AChE), registrovana je smanjena distribucija holinergičkih nerava u muskularnom sloju, a pojačana u mienteričnom plexusu, dok je adrenergička imunoreaktivnost skoro odsutna u mišićnom, a smanjena u mienteričnom plexusu (57,58).

Registrovan snižen nivo azot-oksida (NO) u mišićnom sloju i mienteričnom plexusu hipertrofičnog pilorusa (moguće kao posledica redukovane ekspresije nNOS gena), smatra se takođe mogućim uzrokom prolongiranog spazma pilorusnog mišića, (59,60). Azot-oksida se sintetizuje iz L-arginina uz pomoć azot-oksida sintetaze (NOs) kao slobodni radikal i učestvuje u mnogim fiziološkim ali i patološkim funkcijama u organizmu. S druge strane, NOs je jedan od najbitnijih regulatornih enzima u biologiji uopšte, a kod sisara su identifikovane tri njegove izoforme, od kojih su dve konstitutivne, neuronska NOs i endotelijalna NOs. Azot-oksida je snažan vazodilatator, uključen u normalnu tranziciju sa fetalne na neonatalnu cirkulaciju. Takođe, kao neadrenergički i neholinergički inhibicioni neurotransmiter u gastrointestinalnom traktu, učestvuje u relaksaciji enteričkog plexusa. Sporadično registrovana udruženost perzistentne plućne hipertenzije novorođenčeta (PPHN) i hipertrofične stenozе pilorusa, ukazuje na mogućnost da deficijencija azot-oksida može imati ulogu u patogenezi oba navedena entiteta (61). Veoma nizak nivo nitrita u krvi kod pacijenata sa HSP, koji se potpuno normalizuje nakon piloromiotomije takođe ukazuje na značaj azot-oksida u pilorusnoj relaksaciji (62).

Intersticijalne ćelije Cajal, služe kao pesmejkeri i medijatori motorne neurotransmisije, pa su možda i najvažnije u koordinaciji gastrointestinalnog motiliteta. U zavisnosti od njihove anatomske lokacije postoji više podtipova, koji se razlikuju po morfologiji i funkciji: ICC u mienteričnom pleksusu su pokretači takozvanih sporih talasa efektivne peristaltike, dok su one u mišićnom kompleksu posrednici pri ekscitatornoj i inhibitornoj neurotransmisiji (63,64). Broj ovih ćelija kod pacijenata sa HSP je ili značajno redukovan ili one uopšte ne postoje, što utiče na smanjenu pokretljivost pilorusnog mišića. Komparativna analiza između intersticijalnih Cajalovih ćelija i azot-oksida kod hipertrofične stenoze pilorusa, pokazala je statistički značajnu korelaciju u smislu istovremenog postojanja njihove redukcije ili čak i potpune odsutnosti. Moguće je da ova dva faktora učestvuju udruženo u patogenezi HSP (65).

Faktori rasta, peptidi koji kontrolišu proliferaciju ćelija, mogli bi imati uticaj i na hipertrofiju pilorusnog mišića. Imunohistohemijskim bojenjem dokazana je veća ekspresija faktora rasta sličnog insulinu (IGF-1- *Insulin-like growth factor*) i faktora rasta BB izolovanog iz trombocita (PDGF-BB - *Platelet derived growth factor BB*) u cirkularnoj muskulaturi pilorusa, a epidermalnog faktora rasta i u cirkularnom i longitudinalnom mišićnom sloju. Ipak, ne može se osporiti ni činjenica, da radna hipertrofija mišića dovodi do pojačane produkcije faktora rasta (58,66,67), tako da pitanje šta je uzrok, a šta posledica ostaje bez odgovora.

Jača interakcija između glatkih mišićnih ćelija i elemenata ekstracelularnog matriksa, povećana koncentracija hondroitin–sulfata, kao i veći broj kolagenih vlakana koja su grupisana u skupine, ukazuje na aktivnu sintezu kolagena u hipertrofičnom mišiću (Miyazaki et al., 1998). Ta izmenjena struktura i organizacija komponenti matriksa, verovatan je uzrok čvrstoj konzistenciji pilorusnog tumora kod HSP. Primećena je pojačana aktivnost dezmina (značajan gradivni protein endoplazmatske mreže mišića, sa značajnom ulogom u mišićnom integritetu i funkciji) u oba mišićna sloja pilorusa kod HSP i smatra se odgovornom za inkoordinaciju kontrakcije i relaksacije pilorusa. Takav nalaz postoji i u mišiću pilorusa u fetalnom stadijumu razvoja tokom maturacije, ali ne i kod zdravih jedinki, što može objasniti regresiju hipertrofije nakon medikamentoznog tretmana ili spontanu regresiju HSP kod nekih pacijenata (69).

1.7.3. Teorija o infektivnom uzročniku

Dugo se uz naziv hipertrofična stenoza pilorusa koristio i termin „kongenitalna“ iako kod beba koje su kasnije razvile karakterističnu simptomatologiju, na rođenju nije bila prisutna hipertrofija pilorusnog mišića. Period od nekoliko nedelja, koliko je potrebno da se razvije anatomska promena i pojave simptomi bolesti, odgovara inkubacionom periodu nekih infektivnih bolesti. Ta podudarnost je verovatno usmerila neke istraživače ka traganju za infektivnim uzročnikom hipertrofične stenozе pilorusa. Pregled nazofaringealnih briseva, kod dece sa HSP, nije pokazao bilo kakvo odstupanje od uobičajenog (70).

Najviše je bilo pokušaja da se nađe veza između HSP i poznatog želudačnog patogena *Helicobacter pylori*, koji stimuliše želudačnu sekreciju i povećava kiselost. Iako postoji mogućnost transmisije sa majke na bebu, ispitivanja rađena sa ciljem da se dokaže prisustvo helikobaktera: ureaza test, biopsija želudačne sluznice i koprokultura, bila su negativna (71,72). Teorija o infektivnom uzročniku hipertrofične stenozе pilorusa ima najslabiju potporu u aktuelnoj literaturi.

1.7.4. Teorija hiperaciditeta

Hormoni, pod čijom je kontrolom pilorusni sfinkter su: gastrin, sekretin, holecistokinin i somatostatin. Gastrin stimuliše oslobađanje želudačne kiseline, a njegov glavni fiziološki antagonist je somatostatin. Sekretin i holecistokinin se luče kao odgovor na ulazak kiselog sadržaja u duodenum, dovodeći do kontrakcija pilorusa.

Teorija hiperaciditeta se bazira na pretpostavci da kod novorođenčeta nivo gastrina i kiselost želudačnog sadržaja progresivno rastu u prvim nedeljama života i dostižu maksimum oko 2-3 nedelje, a potom se te vrednosti postepeno snižavaju. Nivo gastrina se ne povećava nakon hranjenja, što isključuje mehanizam negativne povratne sprege koji je karakterističan za odrasle (Rogers et al., 1974). Kod zdravih beba, ova povećana kiselost čuva creva od infekcije i ne pravi dalje probleme. Deca čiji želudac ima veći broj ćelija koje stvaraju gastrin imaju izraženu hipergastrinemiju, pa značajno kiseliji sadržaj iz želuca prolazi u duodenum što je osnovni stimulans za kontrakciju pilorusnog sfinktera. Stalni priliv kiselog sadržaja u duodenum izaziva nove kontrakcije, a pojačana aktivnost mišića, dovodi do hipertrofije. Merenjem kiselosti želudačnog sadržaja kod dece sa HSP pre hirurške intervencije i sedam dana kasnije, dobijene su iste vrednosti, a one su značajno veće nego kod zdravih ispitanika

(74). Alkalozu koju razvijaju pacijenti sa HSP nije karakteristična i za pacijente koji povraćaju iz drugih razloga, jer kod njih nema većih gubitaka želudačne kiseline uslovljenih hiperprodukcijom. Ovom teorijom se takođe pokušava objasniti i predominacija muškog pola, povlačenjem paralele između HSP i duodenalnog ulkusa kod odraslih (HSP je 4-5 puta češći kod dečaka, a duodenalni ulkus 5 puta češći kod muškaraca). I ulkus duodenuma je posledica povećanje kiselosti u želucu, a osobe muškog pola imaju značajno veći broj ćelija koje sekretuju gastrin, od žena (75,76).

Teorija hiperaciditeta, odnosno hipergastrinemija kao osnovni uzrok HSP imaju svoje korene u istraživanjima sprovedenim sedamdesetih godina prošlog veka, kada je na animalnom modelu pasa dokazan razvoj HSP kod novorođenih, nakon prolongirane parenteralne administracije *pentagastrina* (sintetički pentapeptid koji deluje poput gastrina pri parenteralnoj primeni i stimuliše sekreciju želudačne kiseline i pepsina) majkama testiranih životinja (77). Tačan mehanizam delovanja pentagastrina ostao je nejasan, jer osim na podizanje nivoa gastrina istovremeno deluje i na stimulisanje antralnog motiliteta kao i na oslobađanje sekretina i holecistokinina koji takođe uzrokuju pilorusne kontrakcije i mogu dovesti do radne hipertrofije pilorusa. Daljim istraživanjima, ipak nije nađen povišen nivoa holecistokinina kod dece sa HSP (Rogers et al., 1979). Nepostojanje značajne razlike u vrednostima serumskog gastrina pre i nakon piloromiotomije kod dece sa HSP, ostavlja otvorenim pitanje, da li je hipergastrinemija uzrok stenozi pilorusa ili nastaje kao posledica antralne distenzije usled mehaničke opstrukcije na pilorusu (79).

Takođe je registrovan i značajno veći nivo prostaglandina (PG), posebno PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ u želudačnom soku dece sa dijagnozom hipertrofične stenoze pilorusa pre operacije, dok se nakon piloromiotomije te vrednosti višestruko smanjuju. Ovi autokrini hormoni (sintetišu se i izlučuju u istim ćelijama na koje i deluju) pojačano se stvaraju u gastričnoj mukozni kao odgovor na povećanu kiselost gastričnog soka, ali njihova uloga u nastanku stenoze pilorusa nije potpuno jasna, imajući u vidu da su odgovorni za relaksaciju glatke muskulature digestivnog trakta (80). Deca sa cijanogenim srčanim manama, koja su na prolongiranoj terapiji prostaglandinima kako bi im se održala potentnom duktalna prohodnost, često razvijaju tipičnu simptomatologiju stenoze pilorusa. Dopunskim dijagnostičkim procedurama najčešće je bila notirana fokalna nodularna hiperplazija želuca i elongacija antruma, mada je bilo i slučajeva sa pravom hipertrofijom pilorusnog mišića koja se morala rešavati hirurški (81). Pitanje da li su navedene varijacije nivoa hormona uzrok ili posledica HSP ostaje otvoreno i nastavlja da budu predmet interesovanja istraživača (65).

1.7.5. Perinatalni faktori rizika za hipertrofičnu stenozu pilorusa

Značajno veća učestalost hipertrofične stenozе pilorusa primećena kod dece čije su majke prosečne starosne dobi oko 20 godina, mada je ta prosečna vrednost u jednom vremenskom periodu bila podignuta na 30 i više godina, moguće zbog povećanog broja starijih prvorođene (33,82,83).

Ni jedan od faktora rizika u trudnoći (pušenje cigareta, kofein, gojaznost, upotreba raznih suplemenata, vitamina, lekova za održavanje trudnoće), nije pokazao uticaj na povećanje incidence HSP. Takođe su prematuritet, mala porođajna težina, vrsta porođaja, analizirani i kao izolovani faktori i udruženo sa već navedenim, ali povezanost nije pronađena (23).

Kako ni jedna od mnogobrojnih teorija nije dala objašnjenje za tipičnu vremensku prezentaciju HSP, analiziran je uticaj raznih spoljašnjih faktora.

Značajan porast broja dece sa HSP, primećen je devedesetih godine u bolnicama gde su novorođenčad u prvim nedeljama života dobijala Eritromicin kao profilaksu zbog velikog kašlja (84). Eritromicin je antibiotik iz grupe makrolida, potpuni je agonist motilinu koji indukuje gastrične kontrakcije pa može dovesti do mišićne hipertrofije. Naknadne analize su pokazale da takav efekat imaju samo terapijske doze leka, a na lekarima je bila odluka da li će upotrebom Eritromicina ili ne, uticati na stopu morbiditeta HSP ili pertusisa. Upotreba manjih doza leka, koje se daju pre vremena rođenoj deci kao prokinetik, zbog hipomotiliteta uslovljenog prematuritetom, je bez uticaja na incidencu HSP (85).

Način hranjenja novorođenčeta i pitanje da li je dete na prirodnoj ishrani ili dobija adaptiranu mlečnu formulu, povezano je sa incidencom HSP tek osamdesetih godina prošlog veka (86). Studije koje su usledile, potvrđuju protektivni efekat majčinog mleka kada je HSP u pitanju, a kao mogući razlozi navode se njegova niža osmolarnost i posledično brže pražnjenje želuca, prisustvo značajne koncentracije endogenog vazoaktivnog intestinalnog peptida koji pomaže pilorusnu relaksaciju, kao i veća zaštita od infektivnog agensa, ukoliko on uopšte ima uticaja na pojavu HSP. Takođe, drugačiji sastav veštačkog mleka (više surutke i kazeina) razlog je formiranja većih mlečnih ugrušaka, što provocira češće pilorusne kontrakcije (87). Pretpostavlja se i da deca koja se hrane adaptiranom mlečnom formulom, iz flašice za hranjenje uzimaju više mleka za kraće vreme što dodatno opterećuje želudac i povećava broj kontrakcija pilorusa (40,88).

Već pomenuta niža incidenca HSP u severnoj Evropi poslednjih godina, koincidirala je sa izveštajem Američke pedijatrijske akademije iz 1992. godine o značajnom smanjenju incidence sindroma iznenadne dojenačke smrti (SIDS), a nakon njihove preporuka o promeni položaja beba pri spavanju (89). Povezanost između niže učestalosti HSP i ležanja beba na leđima, objašnjena je većim akumuliranjem hrane u gornjem delu želuca, a ne prema antrumu, pa je brži i lakši protok kroz pilorus (90). Ova teorija je pružala jednostavno i jeftino sredstvo prevencije, ali je u kasnije rađenim studijama potvrđeno postojanje manje zajedničkih epidemioloških karakteristika između hipertrofične stenozе pilorusa i sindroma iznenadne dojenačke smrti, tako da je uzrok smanjenja incidence HSP u nekim zemljama ostao nepoznat (91).

1.8. Klinička slika

Pacijenti sa HSP imaju karakterističnu kliničku sliku. To su obično deca rođena u terminu, bez komorbiditeta, koja nakon par nedelja uobičajenog rasta i razvoja (najčešće između 3. i 8. nedelje života), počnu snažno da povraćaju. Roditelji to opisuju kao „povraćanje u mlazu“ celog obroka, često sa partikulama zgrušanog mleka. Retko se u tom sadržaju vide tragovi krvi, a nema primesa žuči. Najpre povremeno, a sa razvojem kliničke slike povraćanje je posle svakog obroka, tako da je dete stalno gladno, vidno uznemireno i slabije napreduje. Ukoliko simptomi duže traju nenapredovanje prelazi u gubitak u težini, uz razvoj letargije, dehidriranosti i elektrolitnog disbalansa.

1.8.1. Rana prezentacija

Svako odstupanje od uobičajene kliničke slike za HSP, a posebno pojava simptoma u netipičnoj uzrasnoj grupi, može dovesti do odloženog postavljanja dijagnoze. Dijagnostikovanje hipertrofične stenozе pilorusa pre navršene treće nedelje života, predstavlja izazov za kliničare iz nekoliko razloga:

1. O hipertrofičnoj stenozі pilorusa kao razlogu za povraćanje se retko razmišlja kod dece mlađe od tri nedelje, kao i kod starije od trećeg meseca života.
2. Najčešći razlog povraćanju u tom uzrastu je gastroezofagealni refluks (GER), pa se ta dijagnoza postavi bez dodatnih ispitivanja.
3. Ultrazvučni kriterijum za HSP kod dece u prvim nedeljama života, nisu definisani (92)

Oko 19% slučajeva HSP, prezentuje se pre 21. dana života, a svega 2% njih razvije simptome u prvih desetak dana života (93). Tipičan trijas simptoma: projektilno povraćanje, palpabilna pilorusna masa i postprandijalna gastrična peristaltika, razvijaju se istovremeno kod svega 17% pacijenata, a čak 87% bolesnika može imati razvijen samo jedan od tri pomenuta znaka (94). Karakteristično za ranu prezentaciju HSP je inicijalno neprojektilno povraćanje, vidljiva postprandijalna peristaltika, produženo tranzitno gastrično vreme, uz najčešće normalne dimenzije pilorusnog mišića. Netipična klinička slika i negativan ultrazvučni nalaz, karakteristični za početnu hipertrofičnu stenozu pilorusa, najčešći su razlog odloženom postavljanju dijagnoze. Nakon što se isključe ostali razlozi povraćanja u ranom neonatalnom uzrastu: gastroezofagealni refluks, alergija na proteine kravljeg mleka ili sepsa, važno je razmišljati i o HSP, bez obzira na nepostojanje tipičnog ultrazvučnog nalaza (95). Rana prezentacija hipertrofične stenozu pilorusa, javlja se 4 puta češće kod dece sa pozitivnom porodičnom anamnezom (49).

Rana pojava simptoma može biti praćena i jasnim radiološkim nalazom, što indikuje hiruršku intervenciju već u prvim danima života, ali je to veoma retko (Bhandarkar K, 2018). Zabeležena je i udruženost rane prezentacije HSP sa hroničnim volvulusom želuca i elevacijom dijafragme, što daje drugačiji radiološki nalaz pa se dijagnoza postavi intraoperativno (47).

1.8.2. Atipična prezentacija

Iako se prethodno opisana rana prezentacija HSP može smatrati takođe atipičnom, ovaj se termin više koristi za pojavu stenozu pilorusa kod prevremeno rođene dece, kao i za HSP sa kliničkom slikom drugačijom od uobičajene. Prvi prijavljen primer HSP kod prevremeno rođenog deteta je iz 1907. godine, a aktuelna incidenca je 1-2,9/1000 prematurusa (97,98). Hipertrofična stenozu pilorusa se kod prevremeno rođene dece razvija u kasnijem hronološkom uzrastu, ali ranijoj gestacijskoj starosti (99), pa treba naglasiti da praktično nema zabeleženih slučajeva HSP kod dece rođene pre 28. gestacijske nedelje. Za razliku od terminske, stenozu pilorusa će češće javlja kod prevremeno rođene dece ženskog pola, zatim kod dece čijem su rođenju prethodile multiple trudnoće njihovih majki, i najčešće nema ranije zabeleženih slučajeva HSP u njihovim porodicama. Osim navedenih, razlike postoje i u kliničkoj slici: povraćanje nije projektilno, u sadržaju koji povraćaju može biti i tragova žuči, ne razvijaju metaboličku alkalozu. Dimenzije pilorusa merene ultrazvučno ne

odgovaraju predloženim za HSP, ali je to nerealno i očekivati jer su te vrednosti u korelaciji sa telesnom težinom deteta, a ne sa njegovom gestacijskom starošću (100). Bez obzira na navedena odstupanja, prolongirano gastrično pražnjenje kod prevremeno rođenih beba, zahteva evaluaciju koja osim hipomotiliteta zbog nezrelosti i gastroezofagealnog refluksa treba da isključi i hipertrofičnu stenozu pilorusa.

Projektilno povraćanje sadržaja bez primesa žuči je osnovni klinički simptom hipertrofične stenozе pilorusa, ali su moguća odstupanja. Pojava tragova krvi u sadržaju koji dete povraća, beleži se u oko 5% pacijenata sa HSP, a posledica je esofagitisa nastalog usled refluksiranja kiselog želudačnog sadržaja u jednjak, kao i zbog opstrukcije na nivou pilorusa. Primarno razmišljanje da je uzrok hematemezi gastritis nastao zbog gastrične staze i oštećenja mukoznih krvnih sudova zbog znažnog povraćanja, isključeno je preoperativno rađenim endoskopskim pregledima pacijenatima sa HSP (101).

Povraćanje biloznog sadržaja kod dece sa HSP takođe je veoma retko, registruje se kod svega 1,4% pacijenata sa stenozom pilorusa. Obično je to manja količina žučnog sadržaja, a javlja se samo kod slučajeva sa blažim stepenom hipertrofije, koja ne opstruira u potpunosti pilorusni kanal, već dozvoljava minimalan protok sadržaja u duodenum. To takođe utiče na manju mogućnost razvoja hipohloremijske alkalozе. Nije potvrđeno da je takav nalaz u korelaciji sa dužinom trajanja simptoma i da je tipičan za početnu HSP, već se može registrovati i ukoliko simptomi duže traju (102). Podatak o većoj učestalosti ovog atipičnog nalaza, čak i do 4%, obično je praćen objašnjenjem da zgrušano mleko sa primesama krvi ukoliko duže stoji u želucu može ostaviti utisak žučnog sadržaja, što daje lažno pozitivan rezultat. Ova atipična klinička slika često dovodi do odloženog postavljanja dijagnoze (103). Kako bi se to izbeglo, pojava primesa žuči u sadržaju koji dete povraća, ne treba da znači i potpuno isključenje dijagnoze hipertrofične stenozе pilorusa.

1.8.3. Kasna prezentacija

Opstrukcija izlaznog trakta želuca (*gastric outlet obstruction*), posledica je opstruktivne lezije na nivou antruma želuca, pilorusnog kanala ili proksimalnog duodenuma. Najčešći uzrok je HSP koja se javlja u tipičnoj uzrasnoj grupi, ali se opstrukcija izlaznog trakta želuca može javiti i kod starije dece, adolescenata i odraslih, zbog čega je 2008. godine usvojena nova klasifikacija (104):

1. Kongenitalna intraluminalna opstrukcija antruma i pilorusa

2. Infantilna hipertrofična stenoza pilorusa
3. Stečena opstrukcija izlaznog trakta želuca
 - a) Primarna („*Jodhpur disease*“)
 - b) Sekundarna

Druga i 3a grupa imaju veoma sličnu simptomatologiju, a radiološka slika je presudna za dijagnozu. Kod bolesnika koji pripadaju drugoj grupi, evidentna je promena u pilorusnom mišiću (hipertrofija), pa kada se simptomi jave kod starije dece govori se o entitetu koji se zove „odloženi početak HSP“. Zadebljanje pilorusnog mišića počinje u nekom trenutku posle rođenja, a u zavisnosti od stepena hipertrofije i opstrukcije pilorusnog kanala, zavisice trenutak pojave simptoma (105).

Incidenca opstrukcije izlaznog trakta želuca kod starije dece i adolescenata je 1/100 000 živorođenih. Prvu veliku seriju te uzrasne grupe objavio je Landerer 1879. godine, koji u svojoj doktorskoj disertaciji prikazuje 31 bolesnika sa povraćanjem i distenzijom želuca lečenih pod dijagnozom kongenitalne HSP. On je prvi i upotrebio termin kongenitalna uz hipertrofičnu stenoza pilorusa (5). Moguć razlog tako velikom broju ispitanika je verovano slabija dijagnostika, konzervativni način lečenja i spontana rezolucija simptoma, jer od tada do danas, ukupan broj prijavljenih slučajeva je manji od navedenog u Landererovoj seriji (106). Kod dece sa kasnom prezentacijom HSP, klinička slika je: nebilozno povraćanje, gubitak u težini, bolovi u stomaku sa epigastričnom distenzijom i često metabolička alkalozna (107). Dijagnostičkim procedurama, pre svega ultrasonografijom, registruje se hipertrofičan pilorusni mišić. Za razliku od kasne prezentacije HSP, kod primarne stečene opstrukcije izlaznog dela želuca ili Jodphurove bolesti, ne nalaze se promene u pilorusnom mišiću, a pilorusni kanal je neprohodan. Simptomi su isti, povraćanje sadržaja bez primesa žuči, uz distenziju i bolan trbuh, često i značajnu retardaciju rasta, ali ni histopatološkim pregledom nisu otkrivene promene u pilorusnom mišiću. Ovaj entitet je prvi put zabeležen 1997. godine u Indiji, odakle je i najveći broj do sada opisanih slučajeva, češći se javlja kod dečaka prosečne starosne dobi od 2,9 godina (108). Etiologija je nepoznata, a pretpostavka da su ahalazija jednjaka i stečena primarna opstrukcija izlaznog dela želuca posledica istog patohistološkog mehanizama, nije dokazana. Neophodno je razlikovati Jodphurovu bolest od kasne prezentacije HSP, zbog drugačijeg načina lečenja. Hirurška metoda izbora kod ovih pacijenata je piloroplastika po Heineke-Mikuliczu, a dobri rezultati se mogu postići i endoskopskom balon dilatacijom (109).

1.9. Fizikalni nalaz i laboratorijske analize

Snažno, projektilno, nebilozno povraćanje, udruženo sa palpabilnom pilorusnom masom koja se zove oliva i vidljivim peristaltičkim talasom u epigastrijumu, čini tipičan trijas karakterističan za HSP. Nalaz sva tri navedena znaka registruje se samo kod jednog od sedam pacijenata. Ukoliko kliničku sliku dopunjuje hipohloremijska alkalozna, velika je verovatnoća da se radi o opstrukciji izlaznog trakta želuca zbog hipertrofije pilorusnog mišića.

Tradicionalno, dijagnoza HSP je podrazumevala palpaciju uvećanog pilorusa, a dalje dijagnostičke procedure su sprovedene samo u slučaju da fizikalnim pregledom nije dobijen pozitivan nalaz. Deskriptivni termin oliva se uz HSP koristi od polovine 20. veka, a nakon Laddovog opisa: „veliki pilorus, vretenastog oblika, veličine masline, blede sjajne seroze, hrskavičav na dodir, a proteže se od želudačnog zida i naglo zavšava na duodenalnom kraju“ (110). Pregled se izvodi palpiranjem trbuha dok dete leži na leđima, savijenih nogu kako bi se relaksirala abdominalna muskulatura. Dete mora biti mirno, praznog želuca, a period neposredno nakon povraćanja smatra se najidealnijim za dobijanje pozitivnog nalaza. Vrhovima prstiju, nakon što se identifikuje donja ivica jetre, potisne se dublje i kaudalno, a u desnom gornjem kvadrantu, uz spoljnu ivicu desnog pravog trbušnog mišića (*m. rectus abdominis*), u srednjoj trećini između pupka i ksifoidnog nastavka palpira se pilorus (111). Polovinom prošlog veka, na ovaj način se postavljala dijagnoza u preko 98% slučajeva (110), mada ima objavljenih serija i sa manjim procentom (oko 80%) (112). Oslanjanjem na savremene dijagnostičke procedure, pre svega ultrasonografiju, palpacija pilorusnog tumora je postala zaboravljena veština, retko se i analizira preciznost fizikalnog pregleda ili se prikažu rezultati sa manje od 20% uspešno dijagnostikovanih HSP na taj način (113,114).

Tokom hranjenja deteta, može se videti peristaltički talas u epigastrijumu koji podseća na lopticu za golf koja se kreće ispod kože sa leve u desnu stranu. To su ustvari ritmični pokreti želuca, koji pokušava da potisne hranu kroz pilorus. Registrovanje ovog znaka upućuje na pravu dijagnozu (115,116).

Povraćanje, koje dominira kliničkom slikom, dovodi do dehidriranosti i elektrolitnog disbalansa, koji je u direktnoj korelaciji sa dužinom trajanja simptoma. Sam početak bolesti je najčešće bez odstupanja u laboratorijskim analizama, a ukoliko povraćanje traje duže, registrovaće se hipohloremija, hipokalemija i metabolička alkalozna, karakterističan trijas za hipertrofičnu stenozu pilorusa. Hipohloremijska metabolička alkalozna je posledica gubitka značajne količine gastrične hlorovodonične kiseline (koncentracija elektrolita u želudačnom

soku je: 130 - 150 mmol/L hlora, 60 - 100mmol/L natrijuma, 10 - 15 mmol/L kalijuma). Uobičajni kompenzatorni mehanizam, podrazumeva razgradnju karboskilne kiseline, na bikarbonat i jon vodonika, koji kroz membranu enterocita, prelazi u lumen želuca i odatle u duodenum. Kiseli sadržaj u duodenumu stimuliše sekreciju bikarbonata iz pankreasa, tako da je sadržaj u tankom crevu alkaln. Kod bolesnika sa HSP produkcija bikarbonata ostaje uobičajena, ali je njihov gubitak sprečen mehaničkom opstrukcijom na nivou pilorusa, što uz pojačan gubitak gastrične kiseline rezultira metaboličkom alkalozom (117,118). Hipokalijemija se razvija naknadno kao odgovor bubrega na novonastalo stanje, koji sada pojačano izlučuju kalijum kako bi štedeli jon vodonika. Prolongirano povraćanje produbljuje dehidrataciju i vodi u hiponatrijemiju. Konačna metabolička slika nastala kao rezultat pojačanog gubitka hlora je hipohloremijska, hipokalijemijska, hiponatrijemijska metabolička alkalozna. Po definiciji, sledeće vrednosti ukazuju na značajne gubitke (119):

- Metabolička alkalozna: $\text{pH} > 7.45$, $\text{HCO}_3^- > 25 \text{ mEq/L}$ i bazni eksces (BE) $> +3$
- Hipohloremija: hloridi $< 98 \text{ mEq/L}$
- Hipokalijemija: kalijum $< 4 \text{ mmol/L}$

Bubrežni odgovor na gubitak vode i elektrolita je najpre smanjena produkcija urina, koji je u početku alkaln sa povećanim vrednostima kalijuma, jer bubrezi dozvoljavaju njegovu ekskreciju kako bi održali nivo natrijuma i pokušali da smanje serumske bikarbonate. Ukoliko vrednosti kalijuma postanu značajno niske, bubrežni odgovor je pojačana ekskrecija vodonikovog jona, što urin sada čini kiselim i razvija se paradoksalna acidurija (120).

Respiratornim mehanizmima se ne može kompenzovati alkalozna, iako su hipoventilacija i posledična hiperkapnija uobičajen odgovor na metaboličku alkaloznu, kao što je hiperventilacija rezultat metaboličke acidoze (115). Srećom, kod bolesnika sa HSP se retko razviju hipoksemija i apneja zbog hipoventilacije, zahvaljujući zaštitnoj ulozi hipokalijemije, koja je za njih takođe karakteristična. Snižen nivo kalijuma u serumu premešta ga iz intracelularnog u ekstracelularni prostor, dok je put vodonika suprotan zbog održavanja elektroneutralnosti, što na kraju zaustavlja hipoventilaciju (121).

Metabolička alkalozna nije obavezan prateći simptom kod bolesnika sa HSP. Razlog je što na njenu pojavu ne utiče samo dužina trajanja simptoma već i širina pilorusnog kanala. Ukoliko je stepen opstrukcije takav da dozvoljava i minimalan prolazak želudačnog sadržaja distalno, odložiće narušavanje homeostaze (122).

Opstipacija se često navodi kao prateći simptom kod pacijenata sa hipertrofičnom stenozom pilorusa, posebno kod onih sa prolongiranim povraćanjem i odloženim

postavljanjem dijagnoze. Razvija se kao kompenzatorni mehanizam digestivnog trakta na smanjen unos tečnosti, usled čega se voda resorbuje iz kolona, čineći stolicu suvom i oskudnom (120).

Kod 2-8% pacijenata sa HSP registruje se indirektna hiperbilirubinemija, kada se govori o ikteropiloričnom sindromu. Najpre se smatralo da je uzrokovan dehidriranošću, smanjenim unosom ugljenih hidrata, slabijom perfuzijom jetre ili kombinacijom navedenih uzroka. Deficit glukuronil transferaze kao uzrok ovome, odnosno njena smanjena ekspresija zbog nezrelosti, otkriveno je sedamdesetih godina prošlog veka, a moguće objašnjenje je i da nastaje kao odgovor na metabolički stres uzrokovan porastom bikarbonata i padom hlorida (123). Uglavnom je tranzitornog karaktera i nestaje brzo nakon izlečenja hipertrofične stenozе pilorusa (111).

1.10. Diferencijalna dijagnoza

Povraćanje sadržaja bez primesa žuči, uglavnom neposredno nakon uzimanja obroka, u uzrastu novorođenčeta i mladog odojčeta najčešće je posledica hipertrofične stenozе pilorusa, ali ga mogu uzrokovati i neka druga stanja. Diferencijalno dijagnostički treba razmotriti:

Pilorospazam – dovodi do odloženog gastričnog pražnjenja pa se manifestuje takođe nebiloznim povraćanjem, ali se ono ne intenzivira vremenom, već je praćeno asimptomatskim periodom. Češće se javlja kod starije odojčadi i nije primećena veća učestalost kod dece muškog pola. Palpatornim pregledom trbuha se ne dobija „znak olive“, a ultrazvučno se prikazuje mišić pilorusa bez znakova hipertrofije uz evidentan peristaltički talas. U zavisnosti od toga da li se dimenzije pilorusa mere u trenutku kontrakcije ili relaksacije, tokom istog pregleda se dobijaju različite vrednosti debljine pilorusnog mišića i širine pilorusa, što isključuje HSP. Pilorospazam ne zahteva hirurški tretman, prolazi spontano, a simptomi se mogu ublažiti spazmoliticima (124).

Gastroezofagealni refluks (GER) - je fiziološki nalaz kod novorođenčadi i mlade odojčadi, a povraćanje je uzrokovano nezrelošću donjeg ezofagealnog sfinktera. Simptomi mogu početi odmah nakon rođenja, a mogu se javiti i kasnije. Povraćanje je retko projektilno, više odgovara regurgitaciji, a ukoliko traje duži vremenski period može dovesti do ezofagitisa, zbog čega uzimanje hrane može biti praćeno nelagodnošću i bolovima. Deca sa GER obično dobro napreduju i ne razvijaju metaboličku alkalozu. Ultrazvučnim pregledom se dobije nalaz normalnog pilorusa, a tokom istog pregleda moguće je registrovati i refluks gastričnog

sadržaja u jednjak, što isključuje potrebu za daljnim dijagnostičkim procedurama. Ukoliko se ultrazvučnim pregledom ne postavi dijagnoza, pasaža gastroduodenuma je dijagnostička procedura izbora. Pozicioniranje deteta na podignuto uzglavlje do 45°, uz antirefluks mlečnu formulu koja je veće gustine od obične, najčešće su dovoljne terapijske mere koje dovode do nestanka simptoma (125–127).

Antralna membrana – redak je uzrok opstrukcije izlaznog trakta želuca i javlja se u 1/100 000 novorođenih. Membrana je najčešće fenestrirana, a zavisno od veličine postojećeg otvora na membrani, povraćanje može početi odmah nakon rođenja ili tek nakon uvođenja mešovite ishrane. Povraćanje je najčešće intermitentnog karaktera, deca slabije napreduju, a može se zapaziti i distenzija gornje trećine trbuha zbog sporog pražnjenja želuca. Ultrazvučnim pregledom se nađe pilorus normalnih dimenzija što isključuje HSP, a pasaža gastroduodenuma je suverena metoda za dijagnostiku intraluminalnih opstrukcija digestivnog trakta (128).

Malrotacija i volvulus - jedno dete od 500 živorođenih, rodi se sa prenatalno nedovršenim procesom rotacije i fiksacije creva. Ukoliko je malrotacija udružena sa volvulusom, simptomi se najčešće javljaju u prvih sedam dana po rođenju, a u 80% slučajeva do kraja prvog meseca života. Odložena pojava simptoma je karakteristična za malrotaciju bez volvulusa. Osnovni simptom je povraćanje, najčešće sadržaja sa primesama žuči, što ne govori u prilog HSP, pa je neophodna dalja dijagnostika. Nju je neophodno promptno sprovesti ukoliko postoji sumnja na volvulus kako bi se izbegle komplikacije. Ultrazvuk je postala suverena dijagnostička procedura i za malrotaciju i volvulus kao i za HSP. Ukoliko se ultrazvučno registruje inverzija mezenterijalnih krvnih sudova, odnosno položaj vene mezenterike sa leve strane istoimene arterije, uz nalaz „znaka vrtloga“ tipičnog za volvulus, dijagnoza je jasna i indikovana je hirurška intervencija, bez potrebe za izvođenjem kontrastnog snimanja (129,130).

Sepsa – u neonatalnom uzrastu se najčešće manifestuje povraćanjem, odbijanjem obroka, visokom temperaturom i dehidriranošću, pri čemu udruženo prisustvo svih navedenih znakova nije neophodno. U laboratorijskim analizama je evidentan porast parametara zapaljenja, a ne tipične metaboličke alkaloze koja se viđa kod pacijenata sa HSP. Nalaz uobičajenih dimenzija pilorusa na ultrazvučnom pregledu, presudan je za postavljanje dijagnoze (131).

Navedena stanja se najčešće razmatraju diferencijalno dijagnostički sa hipertrofičnom stenozom pilorusa, mada klinička slika može imati sličnosti i sa alergijom na proteine kravljeg

mleka, gastroenteritisima ili urođenim metaboličkim abnormalnostima. Kod bilo koje bolesti se mogu pojaviti nedoslednosti u obrascu pojavljivanja kliničkih karakteristika, ali njihovo bazično poznavanje je neophodno, kako bi se smanjio broj kasno postavljenih ili pogrešnih dijagnoza, a posledično i broj komplikacija.

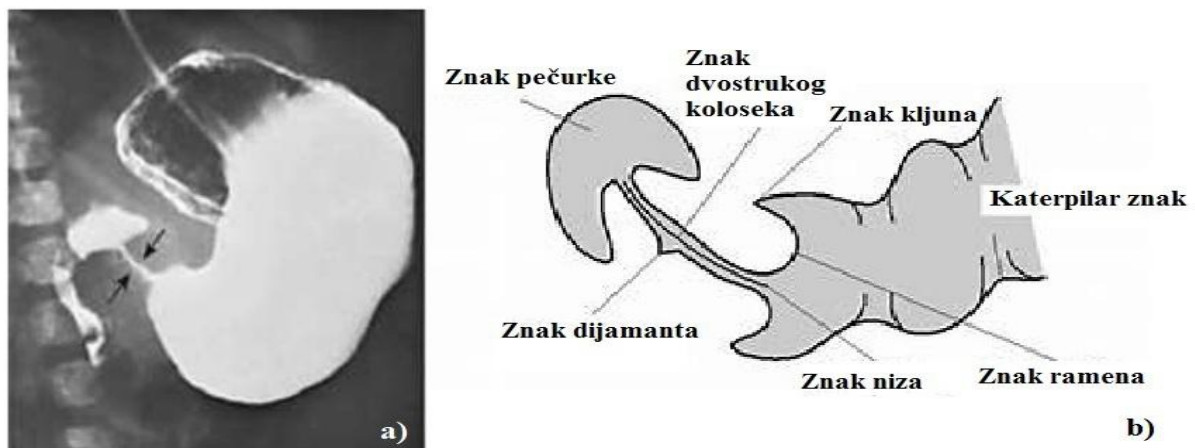
1.11. Dijagnostika

Karakteristična klinička slika dopunjena palpatornim pilorusnim tumorom pri kliničkom pregledu, dugi niz godina bili su jedini način postavljanja dijagnoze HSP. Veći deo 20. veka obeležen je pokušajima da se ustanovi pouzdana i neinvazivna dijagnostička procedura, kojom bi bilo lako postaviti dijagnozu HSP.

1.11.1. Fluoroskopija gastroduodenuma

Pokušaji rendgenske dijagnostike početkom 20. veka nisu bili posebno uspešni: Ibrahim 1903g, Carpenter 1909. godine ili Strauss 1918. godine, nisu uspeali da dobiju adekvatnu radiografsku sliku nakon davanja detetu obroka impregniranog bizmutom. Zato u to vreme, Frederick Still, koji se smatra „ocem britanske pedijatrije“, uopšte i ne pominje radiografiju kao mogućnost, već smatra da je jedini način da se potvrdi dijagnoza HSP, osim hirurške intervencije, pažljiv pregled pacijenta i traženje pilorusnog tumora koji je oblika valjka, a „debljine olovke do lešnika“ (132). Tridesete godine obeležene su usavršavanjem fluoroskopske tehnike, dobijaju se kvalitetnije slike uz kraće izlaganje rendgenskim zracima, a tehnički napredak pratio je i usavršavanje medicinskog osoblja koje je rukovalo novim aparatima. Holandski lekari Meuwissen i Sloof, nalaz izduženog pilorusnog kanala uz odloženo pražnjenje želuca smatraju suštinskim i definišu ih kao tipične rendgenske karakteristike hipertrofične stenoze pilorusa (133). Veoma brzo se ova dijagnostička procedura počela smatrati patognomoničnom za HSP i superiornijom od kliničkog pregleda (134). Brojna suprostavljena mišljanja zaustavila su njenu široku primenu, pre svega zbog nedefinisanih standarda za normalne strukture u pedijatrijskoj radiologiji, pa nije bilo moguće odrediti raspon dozvoljenih varijacija u morfologiji pilorusa. Osim toga, radiografska dijagnostika je davala malo informacija, procedura je bila dugotrajna i zahtevala veliko zračenje, a zbog opasnosti od aspiracije sadržaj iz želuca je često trebalo evakuisati u toku same procedure, pre nego što je pregled izveden do kraja (110). Zbog toga se kontrastno snimanje radilo samo u slučajevima sa atipičnom kliničkom slikom, kod kojih nije bilo

moguće napipati pilorusni tumor. (135). Naredne decenije su donele značajan napredak, jasno definisanje radiografskih znakova tipičnih za HSP uz bezbednije izvođenje same procedure. Dete leži na desnom boku, radi boljeg pražnjenja želuca, kontrast pije iz flašice za hranjenje, a nazogastrična sonda može biti plasirana kako bi se kontrast evakuisao nakon snimanja. Prvi znak koji se pojavljuje, a prikazuje snažan peristaltički talas koji se zaustavlja na nivou antruma zbog distalne opstrukcije, podseća na gusenicu, pa se zato i zove „katerpillar znak“. Ispunjavanjem antruma, pojavljuje se „znak ramena“, čiju sliku daje impresija hipertrofičnog mišića na antrum želuca. Ukoliko peristaltički talas uspe da ubaci kontrast u pilorusni kanal, sam početak ispunjavanja kanala opisuje se kao „znak kljuna“, a dalje punjenje kanala se vidi kao končasti trag kontrasta kroz pilorusni kanal, u kome nabori sluznice daju sliku poznatu kao „znak niza“, a ukoliko se prikažu dve trake „znak dvostrukog koloseka“ (136,137). Pojava dvostruke niti kontrasta kroz pilorus, usled komprimovane i nabrane sluznice pomaže razlikovanju HSP od pilorospazma (138). Prolazak kontrasta u duodenum i ispunjavanje bulbosa, može dati „znak pečurke“, koji se dobija zbog indentacije duodenuma (impresija hipertrofičnog mišića na kontrastom ispunjen bulbus duodenuma (slika 5).



Slika 5 a-b. Kontrastno snimanje. a) radiografska slika, b) shematski prikaz

Kontrastno snimanje gastroduodenuma daje indirektno informacije o antropilorusnom segmentu, nakon što se on ispuni kontrastom, pa je iskustvo radiologa u izvođenju procedure neophodno. Zahvaljujući senzitivnosti (proporcija pozitivnih ishoda) od 96%, i specifičnosti

(mera proporcije negativnih ishoda) od 100%, ovo je veoma pouzdana dijagnostička procedura za hipertrofičnu stenozu pilorusa (139) ali, da bi se izbeglo zračenje pacijenta i opasnost od aspiracije kontrasta, kontrastno snimanje se danas koristi samo kao dopunska dijagnostička procedura kod nejasnih slučajeva, odnosno kada se sumnja na neku drugu patologiju gastrointestinalnog trakta (32,133,140).

1.11.2. Ultrazvučna dijagnostika

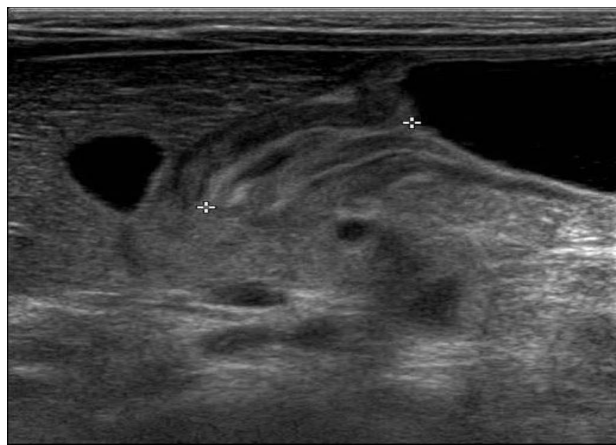
Ultrazvuk (UZ) je metoda izbora u dijagnostici HSP, a njene osnovne prednosti u odnosu na kontrastno snimanje su neizlaganje deteta zračenju i mogućnost direktne vizuelizacije pilorusnog mišića. Ova metoda se u dijagnostici hipertrofične stenozе pilorusa koristi od 1977. godine, kada su dr Rita Littlewood Teel i dr Edward Smith publikovali rad u kome su prikazali pet pacijenata kojima je dijagnoza HSP postavljena ultrazvučnim pregledom (141). Prvo dete kome su uradili ultrazvučni pregled trbuha zbog sumnje na HSP, bilo je dr Smithovo sopstveno. Dete je povraćalo, a pregledom trbuha nije palpiran uvećan pilorus. Njegovo razmišljanje, da je „nemoguće ultrazvukom ne videti u trbuhu ono što hirur napipa rukom“, dovelo je do tog pregleda, prilikom koga je isključena stenozа pilorusa, ali je dete ostalo zaslužno za ideju (142).

Za kratko vreme, ultrazvučni pregled postaje vodeća dijagnostička procedura za hipertrofičnu stenozu pilorusa, pre svega zahvaljujući njenoj dostupnosti, neinvazivnosti ali i jednostavnosti u izvođenju, koja se dodatno povećavala tehnološkim usavršavanjem opreme (133). Ultrazvučni pregled treba da izvodi iskusan radiolog, poštujući sistematičnost pristupa, što podrazumeva najpre identifikaciju pilorusa, potom pregled njegove morfologije i na kraju praćenje dinamike, odnosno pilorusne pokrete i postojanje prohodnosti. Jako je bitno pre početka pregleda obezbediti adekvatne uslove za pacijenta (udobnost, odgovarajuću temperaturu prostorije, prisustvo roditelja), da njegova uznemirenost ne bi uticala na pouzdanost pregleda. Pilorus je pozicioniran medijalo i iza žučne kese, koja služi kao orjentir pri identifikaciji pilorusa. Njegov mišićni zid je debljine do 2mm, a ukoliko se prikaže peristaltički talas koji pasira sadržaj iz želuca u duodenum, HSP je isključena. Gas u želucu, kao i želudac ispunjen mlekom otežavaju pregled, zato ga bolje započeti kada je želudac prazan, a dete pije bistru tečnost (glukoza ili čaj). Za razliku od navedenog opisa koji odgovara normalnom pilorusu, kod HSP je najpre upadljiv nalaz dilatiranog želuca, a nakon identifikacije pilorusa, registruju se i promene u izgledu i dimenzijama samog mišića (slika 6).

Na poprečnom preseku, dobija se takozvani „znak cerviksa“ (izgled grlića materice), spoljašnji hipoehogeni mišićni sloj okružuje mukozu koja je hiperehogena, a ti slojevi na uzdužnom preseku daju „znak mete“ (143). Ultrasonografski se mogu odrediti tri dimenzije pilorusa (dužina i dijametar pilorusa, kao i debljina mišićnog zida), a kriterijumi za HSP su ispunjeni ukoliko je: dužina pilorusnog kanala ≥ 16 mm, dijametar pilorusa ≥ 14 mm i debljina mišićnog zida ≥ 4 mm (144). Iz navedenih dimenzija može se dobiti i zapremina pilorusa, koristeći formulu (145):

Zapremina pilorusa (V) = $\frac{1}{4} \pi \times (\text{dijametar pilorusa (R)})^2 \times \text{dužina pilorusa (L)}$.

Vrednosti zapremine $> 1,4 \text{ mm}^3$, odgovaraju hipertrofičnoj stenozu pilorusa



Slika 6. Hipertrofična stenozu pilorusa , ultrazvučni nalaz

Dijametar (prečnik) pilorusa smatra se najnepouzdanijim parametrom, za razliku od debljine mišićnog zida čija je dimenzija presudna za postavljanje dijagnoze HSP. Dužina pilorusa se dobija merenjem centralne hiperehogene zone (mukoza usled kompresije prominira u želudac). Dugo godina su dimenzije pilorusa od 15 x 4 x 18 mm bile opšte prihvaćene (146), ali je zbog uticaja uzrasta deteta i njegove telesne mase na te vrednosti, fleksibilnost pri postavljanju dijagnoze postala veća. Tako su predložene dimenzije za decu do mesec dana debljina mišićnog zida > 3 mm i dužina pilorusa > 14 mm (mnemonički: „Pyloric stenosis, Pi = 3,14“). Suštinski, navedeni brojevi postoje kao orijentir, a kako je ultrazvučni pregled dinamičan obavezno je i praćenje brzine želudačnog pražnjenja i odsustvo pilorusne relaksacije, što sve zajedno dovodi do dijagnoze. Iskusan radiolog će postaviti dijagnozu sa 100% preciznošću (136), a pored toga UZ je neinvazivna, bezbedna, sofisticirana i jeftina metoda, pa predstavlja zlatni standard u dijagnostici HSP.

Promene koje se dešavaju u pilorusnom mišiću tokom ozdravljenja, takođe je moguće pratiti ultrazvučno, a u zavisnosti od primenjenog načina lečenja menja se i nalaz. U ranom postoperativnom periodu nakon piloromiotomije, registruje se najpre diskretan porast dimenzija mišića pilorusa uled edema, a potom se njegove dimenzije postepeno smanjuju. Normalan nalaz je moguće registrovati tek nakon 12 nedelja do 8 meseci (147). Kada su deca na konzervativnom tretmanu, dimenzije pilorusa se takođe održavaju nepromenjenim dugo nakon nestanka simptoma, ali promene koje se vide u pilorusnom zidu ukazuju na postojanje reakcije na atropin. Prilikom postavljanja dijagnoze hipertrofične stenoze, zid pilorusa je naglašene hiperehogenosti, a tokom medikamentoznog lečenja ultrazvučno se registruje prelazak hiperehogenosti u hipoehogenost i taj proces se zove stratifikacija. Stratifikacija se registruje mnogo pre uspostavljanja potpune prohodnosti kroz pilorusni kanal i normalizacije dimenzija pilorusa. Prve promene se vide nakon 1,5 mesec od završetka peroralne terapije, dok je dužina vremenskog perioda potrebna da za normalizuje izgled pilorusnog zida između 4 i 15 meseci (62,148,149). Teško je objašnjiva navedena vremenska diskrepanca, ali je presudan izostanak rezidualne disfunkcije pilorusa kod odraslih, koji su u detinjstvu lečeni zbog HSP (150).

1.11.3. Endoskopija

Fleksibilna gornja gastrointestinalna endoskopija (GIE), značajna je dijagnostička ali i terapijska procedura kod dece sa bolestima gastrointestinalnog trakta . Uobičajena stanja kod kojih se koristi su: abdominalni bolovi, povraćanje, krvarenje iz digestivnog trakta, vađenje stranih tela ili dilatacije striktura. Kod pacijenata u netipičnoj uzrasnoj grupi za HSP, sa kratkom istorijom povraćanja i nepostojanjem uobičajenih dimenzija pilorusa pri ultrazvučnom pregledu, dijagnoza se može preciznije postaviti endoskopskim pregledom (151). Endoskopska slika HSP varira u zavisnosti od uzrasta pacijenta, kao i od dužine trajanja simptoma. Antralni nabor viška pilorusne sluznice je znak koji se može videti neposredno nakon pojave simptoma, a njegova evolucija menja endoskopsku sliku, pa nabor sluznice prelazi u „znak cerviksa“. Kada se razvije i edem i hipertrofija sluznice, prolabirani deo se endoskopski prikazuje kao karfiol. Masivna mukozna protruzija se vidi kod pacijenata kod kojih simptomi traju nedeljama (152).

Pri detekciji bilo koje bolesti, cilj je sistematski pristup uz sprovođenje neinvazivne, trenutno dostupne i informativne dijagnostike (136). Kada se govori o HSP, onda je

ultrasonografija metoda koja ispunjava sve navedene kriterijume, dok je endoskopska dijagnostika rezervisana za atipične slučajeve.

1.12. Lečenje

Uobičajen sled događaja vezanih za bilo koju bolest je najpre njeno prepoznavanje i dijagnostika, potom otkrivanje etiološkog faktora i na kraju terapija (133). Hipertrofična stenoza pilorusa je verovatno jedini entitet kod koga je najpre otkriven idealan način lečenja, adekvatne dijagnostičke procedure su usledile dosta kasnije, a šta je tačan uzrok zadebljanju samo jednog sloja mišića pilorusa, češće kod dečaka i samo u određenoj životnoj dobi, nepoznato je još uvek. Istorijski gledano, nepostizanje zadovoljavajućih rezultata lečenja HSP medikamentoznim tretmanom, bilo je razlog istovremenom traganju za idealnom hirurškom tehnikom. Danas je hiruršk pristup zlatni standard u lečenju hipertrofične stenozе pilorusa, mada je primena i konzervativnog (medikamentoznog) tretmana dosta zastupljena. Zagovornici teorije po kojoj prolongirani pilorospazam dovodi do hipertrofiji pilorusnog mišića favorizuju medikamentozno lečenje, delujući na sam uzrok hipertrofije, dok se hirurškim pristupom rešava posledica, odnosno jasna mehanička opstrukcija koja je uzrok tipičnoj kliničkoj slici kod HSP.

1.12.1. Preoperativna priprema

Nakon postavljanja dijagnoze hipertrofične stenozе pilorusa neophodno je najpre proceniti opšte stanje deteta, stepen dehidriranosti i eventualni elektrolitni disbalans, a lečenje, odnosno hiruršku intervenciju treba primeniti tek nakon postizanja homeostaze elektrolita. Da je negativan ishod hirurškog lečenja povezan sa izostankom preoperativne pripreme, zaključeno je u vreme kada se mortalitet zbog HSP održavao još uvek relativno visokim, bez obzira na jednostavnost i efikasnost same hirurške tehnike. O tome jasno govori zapis iz 1937. godine, Lancelot Barrington-Warda iz bolnice *Great Ormond Street* u Londonu, koji kaže: “ni pod kojim uslovima se pacijenti sa stenozom pilorusa ne smeju smatrati hitnim, koji zahtevaju trenutnu operaciju, bez adekvatne pripreme. Što je dete slabije i više dehidrirano, daleko je veća potreba za nadoknadom tečnosti i elektrolita od izlaganja operaciji”(153).

Metabolička alkalozia je tipičan, ali ne i obavezan laboratorijski nalaz kod pacijenata sa HSP. Kraće trajanje simptoma do postavljanja dijagnoze, uticalo je na smanjenje ukupnog

broja pacijenata sa teškim elektrolitnim poremećajima, ali je odgovarajuća nadoknada tečnosti i elektrolita obavezan deo pripreme deteta za dalje lečenje. Istorijski gledano, još iz vremena kada HSP i nije bila definisana kao poseban entitet, suštinu lečenja je činila borba protiv dehidriranosti i gladi deteta. Pre nego što je intravenska administracija tečnosti postala rutina, Ryndovo otkriće igle za subkutanu administraciju terapije, bilo je revolucionarno (154), mada je bilo lekara koji su verovali u veću resorptivnu sposobnost rektuma pa su ordinirali “hranljive klizme” (pomešano žumance jajeta sa šećerom), kako bi pacijente održavali u životu. Razne vrste hirurških intervencija pokušavane u to vreme, iako neprihvatljivo radikalne, bile su u startu osuđene na neuspeh pre svega zbog nepripremljenosti deteta za hiruršku intervenciju.

Definisanje metaboličkog problema koji se razvija kod pacijenata sa HSP, usledilo je tek nakon shvatanja posledica koje su se razvijale nakon operativnog zahvata ukoliko je preskočena preoperativna priprema. Alkalozna je bila uzrok problemima prilikom ekstubacije pacijenata, a njen uticaj na respiratorni centar dovodio je do alkalozom indukovane apnee u postoperativnom periodu (155). Zbog toga je adekvatna preoperativna priprema postala uslov za optimalan rezultat hirurškog lečenja. Uobičajena kombinacija rastvora za intravensku administraciju je 5% glukoza, 0,9% fiziološki rastvor (NaCl) i 7,45% rastvor kalijum hlorida (KCl) koji pomaže bržoj rezoluciji alkaloze. Za bezbedno davanje KCl, uslov je adekvatna diureza. Kod pacijenata sa HSP, davanje čistog fiziološkog rastvora nema opravdanja, jer se kod njih retko razvija hiponatremija, a veća količina fiziološkog rastvora dilucijom može povećati nivo natrijuma i dodatno pogoršati hipokalemiju. Zbog toga je, osim što brzina intravenske nadoknade mora biti u skladu sa stepenom dehidriranosti, ordiniranje rastvora 5% glukoze u 0,45% fiziološkom rastvoru najbolja opcija (32,111). Period od 24 časa je gotovo uvek dovoljan za korekciju alkaloze, nakon čega se dete može bezbedno uvesti u anesteziju. Kod pacijenata sa metaboličkom alkalozom teškog stepena, savetuje se i uvođenje H₂ blokatora ili inhibitora protonske pumpe (IPP), koji supresijom produkcije HCL, automatski smanjuju i gubitak kiseline i brzo dovode do korekcije alkaloze (156,157).

Da li je neophodno plasirati nazogastričnu sondu (NGS) pacijentima sa HSP odmah nakon postavljanja dijagnoze u sklopu preoperativne pripreme, kontroverzno je pitanje. Mehanička opstrukcija na nivou pilorusa dovodi do distenzije želuca, koji prepunjen hranom stalnim kontrakcijama pokušava da savlada distalnu prepreku. Nazogastrična sonda, utičući na “oporavak” želucačkog zida utiče i na manju učestalost postoperativnog povraćanja (158). Po suprostavljenom mišljenju, plasiranje sonde je bez uticaja na učestalost postoperativnog

povraćanja, a može dovesti do produbljivanja alkaloze, usled većeg gubitka HCl sondom, a sama stenoza pilorusa nikada nije toliko izražena da ne dozvoljava minimalan prolazak želudačnih sokova. (111,159). Činjenica je da je želudačna dekompresija neophodna kako bi se smanjio rizik od aspiracije gastričnog sadržaja pri uvodu u anesteziju.

1.12.2. Hirurško lečenje

Govoriti o istorijatu hirurškog lečenja neke bolesti nikada nije lako, jer se u literaturi mogu naći različiti podaci o tome ko je ostavio prvi zapis o nekoj bolesti ili ko je prvi osmislio određenu hiruršku tehniku. Raznovrsnost podataka je posebno prisutna kada se radi o hirurškim procedurama, pa nije retkost da slava pripadne onome ko je određenu tehniku razvio ili popularizovao, a ne izmislio. Bitni momenti koji su imali uticaj na razvoj hirurgije, bili su uvođenje etarske anestezije 1846. godine i prevencija sepse uvođenjem pranja operativnog polja i hirurškog pranja ruku koje je opisao Lister. Ipak, u to vreme, svi ustanovljeni principi hirurške nege, primenjivani su na odraslim pacijentima, a među decom, posebno novorođenom sa složenim urođenim anomalijama, smrtnost je i dalje bila 100% (160). Dvadesete i tridesete godine 20. veka, obeležene su značajnim socijalnim i ekonomskim napretkom, ali i značajnim napretkom kada je razumevanje anestezije u pitanju. Uvođenje endotrahealnog tubusa, usavršavanje inhalacionih anestetika i subkutane administracije tečnosti kod dehidriranih i pacijenata sa elektrolitnim disbalansom, ogroman uticaj je imalo i na razvoj hirurgije i na povećanje stope preživljavanja operisanih.

Prvi pokušaji da se hirurški reši hipertrofična stenoza pilorusa bile su dilatacione procedure, potom razne vrste piloroplastika ili gastroenterostomije, sve u zavisnosti od toga koja je teorija o nastanku bila aktuelna (161). Nakon što je 1884. godine Loreta uradio dilataciju pilorusa (kod odrasle osobe) kroz prethodno otvoren želudac, James Nicoll je 1900. godine u Glazgovu, pokušao da tu metodu primeni za lečenje HSP, ali je intervencija završena gastroenterostomijom. Narednih godina su sa tom procedurom hirurzi u Londonu imali više uspeha (kroz gastrotomiju su dilatirali pilorus Hegarovim bužijama), pa je ta procedura postala najpopularnija u to vreme. Nakon što su Heineke 1886. godine i Miculicz-Redecki 1887. godine, nezavisno jedan od drugog osmislili operaciju piloroplastike za rešavanje opstrukcije izlaznog trakta želuca zbog peptičke bolesti kod odraslih (vertikalna incizija i potom transverzalna sutura pilorusa), Clinton Thomas Dent je 1902. godine primenio tu proceduru za lečenje HSP. Zbog teškoća pri ušivanju hipertrofičnog mišića, dosta je operacija završilo gastroenterostomijom, bilo je popuštanja anastomoze i peritonitisa, a i mortalitet u

njegovoj seriji od 21 pacijenta, bio je skoro 50%. Par godina kasnije, 1906. godine, Nicoll modifikuje Dentovu operaciju u parcijalnu, ekstramukoznu piloroplastiku, ali savetuje da se radi udruženo sa već opisanim dilatacijama, što je razlog da nije prepoznat kao preteča Ramstedtove piloromiotomije.

Pierre Fredet (1870-1946), sin lekara i profesora na Medicinskom fakultetu, školovao se i svoju hirurški rad započeo je u Parizu (slika 6). Kako je karijeru počeo kao demonstrator na anatomiji, i u kasnijem radu se puno interesovao i izučavao anatomiju i embriologiju i njegove publikacije iz patološke anatomije su krajnje originalne. Besprekoran kliničar i opšti hirurg koji je pored abdominalne radio i grudnu hirurgiju i ortopediju, bio je strog učitelj, pa je ostalo zapisano njegovo obraćanje stažistima, koji su tek počinjali sa radom „postoje dve grupe stažista, štetočine i beskorisni. Pokušajte da budete samo beskorisni“ (162). Hipertrofična stenoza pilorusa je takođe bila predmet njegovog interesovanja i 1907. godine izveo je prvu ekstramukoznu piloromiotomiju, ali je završio piloroplastikom (uzdužno otvoren mišić zatvario je poprečno). Taj pacijent nije preživeo, a tokom narednih godina su rezultati bili bolji, mada je smatrao da se tom metodom mogu rešiti samo stenozе sa blažim stepenom hipertrofije, jer kod većih nije moguće uraditi poprečnu suturu krtog mišića. Tri godine kasnije, nezavisno od Fredeta, Weber izvodi ekstramukoznu, parcijalnu piloromiotomiju. Publikovane serije iz tog vremena prikazuju smrtnost blizu 50% za sve navedene opcije, izuzev za ekstramukoznu piloromiotomiju koja je bila 17%, pa je ostalo zabeleženo pitanje doktora Voelckera iz Londona (*Great Ormond Street Hospital*): „Da li dete treba spasiti hirurgijom ili od hirurgije?“ (163).

Conrad Ramstedt (1867–1963), rođen je u Prusiji, a kao šef hirurgije proveo je radni vek u Minsteru (slika 7). Prvu uspešnu ekstramukoznu piloromiotomiju uradio je 23. avgusta 1911. godine. Pozvan da operiše dete uglednog sugrađanina, bez prethodnog iskustva u hirurškom lečenju stenozе pilorusa, nameravao je da uradi Fredet-Weberovu parcijalnu piloroplastiku (u kasnijem prikazu svoje tehnike, pominje samo Webera, ne i Fredeta), ali zbog nemogućnosti da izvede poprečno ušivanje pilorusnog mišića, prolabirani mukozni sloj je zaštitio omentumom. Dete je preživelo, i on je tada odlučio da prilikom sledeće piloromiotomije, mukozu neće pokrivati. Sledeći pacijent bilo je dete lekara, kome je planiranu operaciju uradio 18. juna 1912. godine. Svoje iskustvo prikazao je na Skupštini prirodnih nauka u Minsteru septembra 1912. godine, počinjući izlaganje filozofijom da „hirurg mora da odabere operaciju koja je najjednostavnija, najmanje opasna i zahteva najmanje vremena“ (164).



Slika 6. Pierre Fredet (1870-1946)



Slika 7. Conrad Ramstedt (1867-1963)

Ubrzo je tehnika prihvaćena najpre i Americi, u kojoj je u to vreme „nemački bio jezik nauke i medicine“. William A. Downes, hirurg u dečjoj bolnici u New Yorku, prikazujući svoju seriju pacijenata sa HSP, operisanih Ramstedtovom metodom i pad mortaliteta sa 23% na 7%, odaje priznanje i Fredetu i praktično je od tada uobičajeno da se uz ektramukoznu piloromiotomiju, dodaju imena oba autora (Fredet-Ramstedt). Pretpostavlja se da je Francusko - Nemački antagonizam u vreme pre i oko Prvog svetskog rata, razlog igrisanju Fredetovog doprinosa u razvoju ove hirurške metode (162). U posleratnom periodu, ektramukozna piloromiotomija počinje da se primenjuje i u Evropi i u narednih dvadesetak godina mortalitet među operisanom decom zbog HSP je bio manji od 2%. Pokušaji mnogih hirurga da modifikuju tu operaciju i primene je na adultnoj populaciji, nisu imali uspeha. Ramstedtova ektramukozna piloromiotomija, jednostavna i elegantna hirurška metoda koja je za pacijente sa hipertrofičnom stenozom pilorusa značila prelazak od fatalnog, na stanje sa 100% izlečenjem, ostaje „najuspešnija operacija ikada opisana“ (165).

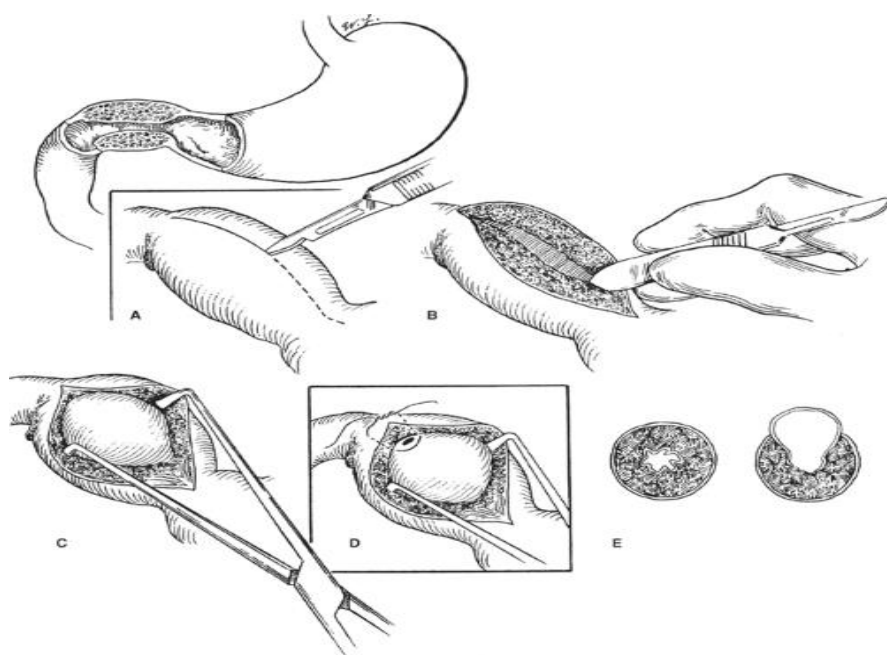
Opisana Ramstedtova piloromiotomija izvodi se praktično nepromenjena duže od jednog veka, dok je sam hirurški pristup trbuhu, doživeo neke izmene. Incizija pri bilo kom hirurškom pristupu, treba da omogući najbolju ekspoziciju uz minimalnu traumu, da dozvoljava proširenje koje bi i dalje čuvalo čvrstinu zida nakon zatvaranja, a i da ima zadovoljavajući kozmetički rezultat (Datu et al., 2017). Tradicionalni hirurški pristup za HSP

koji je koristio Fredet bila je medijalna laparotomija, korišćen je do 1940. godine, kada je Robertson predložio kosu inciziju u desnom gornjem kvadrantu. Iste godine, Rickham savetuje transverzalnu desnu laparotomiju i „razdvajanje“ mišića prednjeg trbušnog zida, a ne njihovo sečenje, čime se postiže bolji kozmetički efekat i smanjuje osećaj bola u postoperativnom periodu (111).

Tan i Bianchi 1986. godine uvode „cirkumbilikalnu“ inciziju, koja predstavlja polukružni rez u kožnom naboru neposredno iznad pupka, i uzdužno otvaranje fascije i peritoneuma, tako da je ožiljak skoro neprimetan (166). Osnovni nedostatak tog pristupa je otežana ekspanzija pilorusa, zbog čega je često neophodno uraditi lateralnu ekstenziju reza. Nakon toga je mobilizacija i eksteriorizacija pilorusa olakšana, ali incizionna linija dobija izgled grčkog slova omega i ožiljak postaje vidljiv (Turial et al., 2011). Kako se ne bi proširivala supraumbilikalna incizija kada nije moguće izvući hipertrofični pilorus, predlaže se i intraabdominalna piloromiotomija. (168,169). Iako se opisuje kao bezbedna metoda, udružena je sa većim procentom mukoznih perforacija i infekcija rane (170). Još jedna predložena modifikacija Tan-Bianchi pristupa je polukružna incizija u kožnom naboru pupka sa desne strane, uz transverzalno otvaranje muskulature trbušnog zida, što omogućava lakšu mobilizaciju pilorusa, koji je najčešće lokalizovan duboko u desnom hipohondrijumu (171).

Bez obzira na pristup, nastavak operacije je isti: eksteriorizacija pilorusa i longitudinalna incizija kroz serozu i prednji zid hipertrofičnog mišića, od antropiloričnog spoja do prepilorične Mejove vene (v. *Mayio*), koja predstavlja donju granicu piloromiotomije. Puna debljina mišića se rasloji Bensonovom „spreading“ klemom za pilorus (172), dok celom dužinom napravljene incizije ne prolabora mukoza, koja se ne sme povrediti (slika 8 i 9). Potvrda da je piloromiotomija kompletna dobija se izvođenjem „*shoe-shine*“ manevra, koji podrazumeva rotiranje obe strane razdvojenog mišića, u suprotnom pravcu, nezavisno (173). Zatvarenjem operativne rane, operacija je završena.

Ekstramukozna piloromiotomija je efikasna metoda, sa niskim procentom pratećih, kako intraoperativnih, tako i postoperativnih komplikacija. Osnovni cilj svih inovacija i kombinacija hirurških tehnika je minimalna invazivnost pristupa uz maksimalnu bezbednost pacijenta, minimalan osećaj bola postoperativno kao i maksimalno dobar estetski rezultat. Koji će hirurški pristup ispuniti sve navedene uslove i postati novi standard za lečenje hipertrofične stenoze pilorusa, pokazaće vreme (169).



Slika 8 a-e. Shematski prikaz ekstramukozne piloromiotomije:

- a- površna incizija duž pilorusa,
- b- c razdvajanje pune debljine mišićnog sloja,
- c- d- sutura perforacije mukoze, kompletna piloromiotomija na poprečnom preseku (174).



Slika 9. Piloromiotomija (intraoperativno)

Alain i saradnici, 1991. godine prvi put prikazuju laparoskopski pristup za ektramukoznu piloromiotomiju kod pacijenata sa hipertrofičnom stenozom pilorusa, koji je inicijalno opravdavan samo boljim estetskim rezultatom (175). Sami počeci uvođenja ove metode, bili su praćeni i dužim trajanjem intervencije, ali i većim procentom komplikacija, posebno mukoznih perforacija i insuficijentnih piloromiotomija. Uzlazna kriva učenja uticala je na poboljšanje rezultata, pa laparoskopski pristup vremenom postaje prilično popularan među dečjim hirurzima, mada je i dalje aktuelan nešto veći procenat komplikacija nego pri otvorenom pristupu (176). Osim boljeg estetskog rezultata navode se i drugi benefiti: brži oporavak, kraći period postoperativnog povraćanja, manji bolovi, kraća hospitalizacija, a registrovan je i nešto niži stepen intraoperativnog stresa, određen postoperativnim merenjem interleukina 6 (177). Sve navedene prednosti su ipak izražene malim vrednostima (na primer period postoperativnog povraćanja kraći oko 2 sata), pa se laparoskopski pristup još uvek ne smatra standardnom procedurom. Referentna vrednost za efikasnost procedure postavljena je na < 4% komplikacija, uz savet da se izvodi u centrima gde hirurzi imaju bogato iskustvo u laparoskopiji kao i dovoljan broj pacijenata, koji obezbeđuje sticanje iskustva (178,179).

1.12.3. Postoperativna nega

Postoperativna nega podrazumeva praćenje pacijenta uz adekvatnu analgeziju i realimentaciju. Nazogastrična sonda, koja je preoperativno ubačena, može se ukloniti još u operacionoj sali nakon izvođenja iz anestezije i buđenja pacijenta, a može ostati na mestu i tokom perioda postoperativnog praćenja deteta. Opasnost od postoperativnih apnea je veća kod prevremeno rođene dece, posebno kod onih sa anemijom i vrednostima hemoglobina < 100g/l, pa se kod njih preporučuje 24-satni monitoring.

Za kupiranje bolova u postoperativnom periodu koristi se Paracetamol, jedini analgetik licenciran za upotrebu u neonatalnom uzrastu. Neophodno je pravilno ga dozirati, a doza se određuje u zavisnosti od telesne težine i gestacijske starosti pacijenta: 7,5mg/kg na osam sati kod prematurusa između 32. i 36. gestacijske nedelje, ista doza, ali na 6 sati kod dece uzrasta između 36. i 44. dok je kod starijih preporučena doza 15mg/kg na šest sati. Navedene doze Paracetamola odnose se na lek primenjen intravenki, dok se značajno veća doza primenjuju prilikom rektalne administracije leka i iznosi 40mg/kg (117,180).

Dužina vremenskog perioda od operacije do dostizanja punih obroka direktno utiče na dužinu hospitalizacije, a zvaničan i opšte prihvaćen protokol oko realimentacije i najpovoljnijeg trenutka za njeno otpočinjanje, još uvek ne postoji. Period postoperativnog

gladovanja duži od 6 sati smatra se odloženim, a njegovo skraćivanje direktno je povezano sa većom učestalošću postoperativnog povraćanja, što se objašnjava gastroparezom, uobičajenom reakcijom na hirurgiju digestivnog trakta (181). Da li obroke treba postepeno povećavati ili početi odmah sa ishranom bez ograničenja, da dete jede koliko želi, takođe je pitanje oko koga postoje neslaganja. Dvadesetih godina prošlog veka, u vreme kada je ektramukozna piloromiotomija tek uvedena kao metoda izbora za lečenje HSP, postoperativno hranjenje je započinjano malom količinom zaslađene vode, nakon 12 sati se prelazilo na mleko, a tek posle 24 časa od operacije bio bi uspostavljen unos punih obroka (182). Moguć razlog tadašnjoj obazrivosti je i izvesna doza straha od načina funkcionisanja miotomisanog pilorusa. Postoperativno povraćanje je u današnje vreme osnovni razlog za odloženi početak hranjenja i smatra se da ga dodatno stimulišu veći obroci (183).

1.12.4. Perioperativne komplikacije

Komplikacije su neželjeni, ali neizostavni deo bilo koje hirurške procedure, pa tako i hirurgije HSP, iako se piloromiotomija smatra bezbednom i efikasnom procedurom kojom se izlečenje postiže u 100% slučajeva. Težina i učestalost perioperativnih komplikacija, mera su procene efikasnosti određene hirurške procedure. Stopa učestalosti sa kojom se javljaju komplikacije koje prate hirurški metod lečenja hipertrofične stenozе pilorusa kreće se od 2,7-6,8%, (184), a najčešće su: perforacija, insuficijentna piloromiotomija, prolongirano postoperativno povraćanje i komplikacije operativnog reza.

Najozbiljnija intraoperativna komplikacija je otvaranje pune debljine zida pilorusa sa mukoznom perforacijom, koja se najčešće dešava na njegovom duodenalnom kraju. To je mesto na kome se zadebljali pilorusni mišić naglo završava, a duodenalna mukoza ima tendenciju da se udvostruči što je čini lako povredivom. Ne produžavanje incizije na pilorusu ispod nivoa Mejove vene, jedini je način da se ta komplikacija izbegne. Perforacija se javlja sa učestalošću od 1,7% (184). Bitno je njeno intraoperativno prepoznavanje, da ne bi došlo do peritonitisa i sepse i kako bi se izbegla nova hirurška intervencija. Mukozna perforacija se rešava ušivanjem pune debljine zida već urađene piloromiotomije, i rotacijom pilorusa za 180°, gde se uradi nova piloromiotomija. Osim te tradicionalne metode, poslednjih nekoliko decenija se podjednako često primenjuje i metod obične suture perforirane mukoze. Konsenzus oko toga koja je metoda efikasnija nije postignut, jer značajne razlike u postoperativnom oporavku (odloženo hranjenje, dužina hospitalizacije) nisu primećene (185).

Pogrešna dijagnoza, ili negativna eksploracija, navodi se takođe kao moguća intraoperativna komplikacija, nastala najčešće kao lažno pozitivan rezultat dijagnostičkih procedura i kliničkog pregleda (186). Pre nego što su ustanovljeni dijagnostički kriterijumi za HSP pri ultrazvučnom pregledu, procenat negativnih eksploracija je bio veći od 4%. Aktuelna incidenca je manja, iznosi 1%, a najčešće je posledica tumačenja pilorospazma kao stenozе pilorusa. Zbog mogućnosti da su simptomi kod pacijenata sa negativnim intraoperativnim nalazom uzrokovani početnom hipertrofičnom stenozom, predlaže se minimalna miotomija pilorusnog mišića, bez obzira na makroskopski izgled pilorusa intraoperativno (187).

Osim hirurških komplikacija, intraoperativno se mogu dogoditi i one vezane za opštu anesteziju. Piloromiotomija se ne izvodi kao hitna hirurška intervencija i preoperativna priprema koja podrazumeva nadoknadu tečnosti i korekciju metaboličke alkalozе je neophodna. Preoperativna aspiracija rezidualnog sadržaja iz želuca je takođe veoma važna, kako bi se izbegla plućna aspiracija tokom uvida u anestezijsku. Dokazano je da deca sa HSP mogu imati i deset puta veći reziduum u želucu u odnosu na onu bez opstrukcije na nivou pilorusa, nakon iste dužine trajanja perioda gladovanja. Prosečno se aktivnom sukcijom može dobiti 4,8ml/kg, bez obzira da li je prethodno sonda bila u želucu (188). Adekvatnim odabirom lekova za anesteziju, može se uticati na smanjenje postoperativnih apnea, a iz istog razloga ne treba koristiti lekove iz grupe opijata radi analgezije. Lokalna infiltracija anestetika na mestu operativnog reza se preporučuje, dok regionalna anestezija (kaudalni, spinalni, epiduralni blok) još uvek nema širu primenu jer nije dokazano u kojoj meri utiče na centralni nervni sistem dece u fazi intenzivnog razvoja (189).

Postoperativno povraćanje se može javiti i kod 80% slučajeva operisanih zbog HSP, kao posledica depresije gastričnog motiliteta, a traje 16-24 časa posle operacije (183). Može biti uzrokovano i pilorospazmom ili postoperativnim edemom pilorusa, a stepen elektrolitnog poremećaja i manja telesna težina na prijemu, kao direktna posledica dužeg trajanja simptoma, povezuju se sa češćom pojavom povraćanja nakon piloromiotomije (190). Jedini je razlog za odloženo uvođenje obroka postoperativno, što može imati uticaja i na dužinu hospitalizacije (191). Povraćanje koje se nastavi nakon tog vremena, smatra se prolongiranim, a može biti posledica gastroezofagealnog refluksa ili insuficijentne piloromiotomije. Ukoliko povraćanja traje duže i ne dozvoljava uspostavljanje punog peroralnog unosa, neophodna je dopunska dijagnostika.

Insuficijentna piloromiotomija je naziv za komplikaciju nastalu usled nepotpunog razdvajanja hipertrofičnog mišića, pri čemu je najčešće incizija na pilorusu nedovoljno

produžena prema antrumu želuca. Učestalost sa kojom se javlja je veća ukoliko se operacija izvodi laparoskopskim pristupom i prosečno iznosi 4%. Osnovni simptom ove komplikacije je prolongirano postoperativno povraćanje (184). Učestalost sa kojom se javlja je veća ukoliko se operacija izvodi laparoskopskim pristupom i prosečno iznosi 4%. Osnovni simptom ove komplikacije je prolongirano postoperativno povraćanje. (184).

Odložena pojava simptoma, odnosno povraćanje koje se ponovo javi i nekoliko nedelja nakon piloromiotomije, retka je komplikacija koja se opisuje kao rekurentna HSP, mada nije potpuno jasno da li taj entitet uopšte postoji ili se radi samo o obliku inkompletne piloromiotomije. Definicija rekurentne stenoze pilorusa, kako bi se razlikovala od inkompletne piloromiotomije, zahteva ispunjenje sledećih kriterijuma:

- Potpuna rezolucija simptoma u trajanju od bar 3 nedelje, pre ponovne pojave povraćanja
- Napredovanje u težini od piloromiotomije do ponovne pojave simptoma
- Ultrasonografska i/ili operativna evidencija restenoze (192).

Bez obzira da li se frekventno povraćanje nastavilo odmah nakon hirurške intervencije ili su se simptomi pojavili odloženo, dopunska dijagnostika je neophodna radi daljeg plana lečenja. Kako se ultrazvučne karakteristike hipertrofičnog pilorusa ne menjaju u koleraciji sa rezolucijom simptoma, samo na osnovu njegovih dimenzija se ipak ne može biti siguran u dijagnozu. Razlog je blago povećanje pilorusnog dijametra u prvim danima nakon operacije, nastalo usled edema mišića i njegove retrakcije nakon incizije, a normalne dimenzije pilorusa, bez znakova hipertrofije, ultrazvučno je moguće registrovati tek nakon 4 - 12 meseci (147). Taj vremenski raspon nije određen individualnošću, nego je tek nakon 4 meseca moguće ultrazvučno odrediti dužina pilorusa zbog peristaltičkoga talasa udruženog sa nejasnim prikazom granice između pilorusa i duodenuma kada hipertrofije nema, a za normalizaciju debljine pilorusnog mišića potrebno je godinu dana (193). Zbog toga mnogi autori smatraju da je pasaža gastroduodenuma suverenija metoda za povrdu insuficijentne piloromiotomije (194,195). Ukoliko se dijagnoza potvrdi, predstavlja indikaciju za dalje lečenje, novom hirurškom intervencijom ili medikamentoznim tretmanom, sa kojim se postižu podjednako dobri rezultati (184).

Kada se govori o komplikacijama koje prate zarastanje operativne rane nakon piloromiotomije, primećeno je da se dešavaju nešto češće nego nakon drugih abdominalnih intervencija u starijoj pedijatrijskoj populaciji, što se objašnjava nezrelošću imunog odgovora novorođenčeta, uz lošiji nutritivni status dece koja povraćaju duži vremenski period (184).

Najčešća komplikacija operativne rane je infekcija, a debate oko potrebe za profilaktičkom upotrebom antibiotika su godinama aktuelne. Piloromiotomija se smatra „čistom hirurgijom“, pa se opravdanost njihove upotrebe analizira i procenjuje. Iako je primećena ređa pojava infekcije rane kod pacijenata koji su dobili antibiotsku profilaksu, njihova upotreba nije usvojena kao obavezna. Infekcija rane nakon piloromiotomije javlja se sa prosečnom učestalošću od 3% , pri čemu njihova povezanost sa mestom incizionog reza (desni gornji kvadrant ili cirkumumbilikalni pristup) nije dokazana (196). Dehiscencija incizione rane, koja se javlja nevezano za lokalnu infekciju, viđa se u 1,6% slučajeva, a incizionna hernija je ređa i javlja se kod 1% pacijenata. Obe komplikacije se najčešće rešavaju hirurškom korekcijom (153,197).

Sve navedene komplikacije mogu pratiti piloromiotomiju rađenu i otvorenom metodom i laparoskopskim pristupom, a poređenje postignutih rezultata između te dve grupe, aktuelna je tema godinama unazad. Laparoskopski pristup je u početku bio slabije prihvaćen, a bolji estetski rezultat nije mogao biti dovoljno dobro opravdanje za duže trajanje operacije i veći broj komplikacija (198). Uzlazna kriva učenja i sticanje iskustva u izvođenju laparoskopskog pristupa, uticalo je da se vremenom broj komplikacija smanji (199). To se pre svega odnosilo na učestalost konverzija i infekcija rane, a broj perforacija mukoze i insuficijentnih piloromiotomija je takođe vremenom postao manji, mada se i dalje češće dešava nego prilikom piloromiotomije otvorenom metodom (200,201). Simultano izvođenje ultrazvučnog merenja hipertrofisanog mišića tokom operativnog zahteva, po nekim mišljenjima, može pozitivno uticati na smanjenje procenta insuficijentnih piloromiotomija (202). Iako postoje ustanove u kojima se i otvoreni i laparoskopski pristup izvode bez procentualnih razlika u rezultatima, godišnji broj pacijenata hospitalizovanih zbog određene bolesti, trebalo bi da odredi benefit uvođenja novih metoda, jer period učenja sigurno sobom nosi i veći broj komplikacija (186,203).

Osim perioperativnih komplikacija, ponovne hospitalizacije nakon sprovedenog lečenja se u današnje vreme, više nego ikada ranije, koriste za procenu bezbednosti i uslova hirurške nege pacijenta i kvaliteta rada, kako zdravstvenih ustanova tako i lekara. U prvih trideset dana posle operacije, ukupan procenat ponovnih hospitalizacija je oko 4%, od čega 36% pacijenata ima hiruršku komplikaciju, a najčešći razlog ponovljenih prijema u bolnicu su infekcije (204).

Mortalitet udružen sa hirurškim lečenjem hipertrofične stenozе pilorusa je u većini zemalja ispod 1%, mada se u nerazvijenim zemljama, posebno u Africi, još uvek održava

dosta visokim: Kamerun 9,5%, Tanzanija 4,9%, Etiopija 3,6% , uz takođe visok procenat perioperativnih komplikacija (>10%), koje su glavni razlog smrtnim ishodima (205).

1.12.5. Medikamentožno lečenje

Sve do početka 20. veka, konzervativni tretman je praktično bio jedini način lečenja dece sa HSP, jer su raznovrsni hirurški pokušaji uglavnom završavali lošim ishodom. Od trenutka kada je HSP definisana kao entitet, bilo je jasno da se radi o samolimitirajućoj bolesti koja će u nekom trenutku dovesti do samoizlečenja, samo je bilo bitno održavati pacijenta u životu, dok se to ne dogodi. Pokušavalo se sa davanjem malih obroka odmah nakon povraćanja, jer se smatralo da u tom trenutku spazam popusti i dozvoljava prolazak sadržaja iz želuca u duodenum. To je zahtevalo dugotrajnu hospitalizaciju, majkama je bilo teško da održe laktaciju, a rizik od pratećih gastrointestinalnih i bolničkih infekcija, zbog nepostojanja odvojenih prostorija za novorođenčad i loših higijenskih uslova, bio je veliki. Drugi način hranjenja je podrazumevao davanje guste kaše od žitarica kuvane sa vodom i mlekom, za koju se smatralo da zbog gustine lakše pasira kroz suženi pilorus, da se teže povraća, da povoljno utiče na želudačnu sluznicu, a i da dovodi do prestanka povraćanja kod 30% pacijenata, bez obzira da li je uzrokovano hipertrofičnom stenozom pilorusa ili je drugog porekla (206). Uz navedeni režim hranjenja, sprovedene su i lavaže želuca rastvorom bikarbonata, što je osim evakuacije retiniranog sadržaja uticalo na smanjenje kiselosti i bolju relaksaciju mišića želuca. Zagrevanje epigastrične regije toplim kompresama, uz rektalnu administraciju slanog rastvora, takođe je imalo uticaja na preživljavanje (35). Od 1904. godine uz navedene procedure uvode se i lekovi sa spazmolitičkim dejstvom: magnezijum karbonat, opijum, valerijana, bromidi, beladona i atropin. (207). Traganje za najefikasnijim lekom i načinom njegove administracije, sprovodilo se paralelno sa pokušajima da se HSP uspešno reši hirurškim putem, ali je konzervativni tretman bio apsolutno favorizovan dugo i nakon inaugurisanja Ramstedtove ektramukozne piloromiotomije, zbog visoke stope mortaliteta operisane dece, što je trajalo do kasnih šezdesetih godina XX veka.

Ordiniranje rastvora atropina pre svakog obroka promovisao je Haas, tvrdeći da adekvatna administracija dobro doziranog atropina dovodi do izlečenja većine pacijenata, jer je HSP samo “uznapredovala forma pilorospazma usled diskoordinacije pilorusnih kontrakcija” (208). Johanesen iz Kopenhagena prikazuje 100% izlečenje svojih sedam pacijenata dajući im svež rastvor atropine, 15 - 20 min pre svakog obroka. Dozu leka je

povećavao postepeno, a za pun efekat leka je bilo potrebno 10 – 14 dana i smatrao je da je na taj način moguće izlečiti svakog pacijenta sa HSP (209). Svansgard 1935. godine preporučuje metil - atropin - nitrat , a sa tim lekom Jacoby 1946. godine uspešno leči 50 svojih pacijenata, napominjući da je neophodno drastično smanjiti obroke na početku tretmana. Takođe je precizno definisao kriterijume za selekciju pacijenata za medikamentozni ili hirurški tretman:

Indikacije za hirurški tretman bile su: početak bolesti u drugoj nedelji života ili ranije i ozbiljna dehidriranost, dok su kontraindikacije za hirurški tretman bile infekcija i dijareja.

Indikacije za medikamentozni tretman bile su: početak simptoma u četvrtoj nedelji ili kasnije, ili povraćanje koje traje tri nedelje ili duže, a nema ozbiljne dehidriranosti, dok su kontraindikacije za medikamentozni tretman bile ozbiljna dehidriranost i hematemeza (210).

Poštujući navedene kriterijume (koji su uz izvesne modifikacije potpuno primenljivi i u današnjim uslovima), 1962. godine prikazuje seriju pacijenata sa uspehom medikamentoznog tretmana kod 90% slučajeva (211). Veliku seriju od 117 pacijenata lečenih zbog HSP metil-skopolamin- nitratom, objavio je i Corner 1955. godine. Uz precizno definisanje protokola: “0,1mg leka, 6 puta dnevno, 15 minuta pre obroka, uz prethodnu lavažu želuca fiziološkim rastvorom. Ukoliko dete povrati, postupak se ponavlja, a lek se daje subkutano”, prikazuje uspešno izlečenje u 80% slučajeva (212). Bez obzira na sasvim prihvatljive rezultate navedenih studija, Mellinova komparativna analiza koja je usledila, gotovo u potpunosti potiskuje medikamentozno lečenje HSP. Poredeći rezultate lečenja postignute piloromiotomijom i one sa metal-skopolamin-niratom, zaključuje da hirurgija treba da bude metoda izbora, dok god se precizno ne definišu prediktivni faktori koji bi pouzdano ukazivali na pozitivan ishod medikamentoznog tretmana (213).

Nakon pauze koja je trajala pune tri decenije, devedesetih godina prošlog veka, aktuelizuje se primena neinvazivnih procedura u lečenju uopšte, što je rezultiralo ponovnom pojavom interesovanja i za neoperativnu terapiju hipertrofične stenozе pilorua. Nove analize efikasnosti medikamentoznog lečenja atropinom pojavile su se najpre u Japanu, a potom i u drugim delovima sveta (214). Preporučuju se različiti režimi doziranja (fiksna doza ili ona koja se progresivno povećava) i analizira uspeh lečenja peroralno ili intravenski ordiniranog leka, pri čemu je primećena veća efikasnost terapije ukoliko se atropin ordinira intravenski i iznosi oko 90% (150,215). Još bolji efekat intravenski primenjenog leka postiže se koadministracijom atropina sa nitroglicerinom, koji se smatra izvorom azot-oksida. Dovodeći do opuštanja pilorusnog mišića čini ga prijemčivijim za atropin, pa mu se i dejstvo pojačava (216). Farmakološka aktivnost intravenskog atropina je 2-3 puta veća od

oralno unetog, ali je praćena nekim neželjenim reakcijama: tahikardija, crvenilo lica, suvoća usta. S druge strane, ukoliko se lek primenjuje oralno neophodne su duplo veće doze od proraćunatih za intravensku primenu, jer se atropin resorbuje iz creva, a odloženo pražnjenje želuca zbog stenoze i dilucija želudaćnim sokom i odlaže i smanjuje dejstvo leka (217). Pojedinaćno gledano, varijabilan opseg efektivnosti atropina ne zavisi samo od doze leka, već je posledica i drugih faktora:

- Razlićitog stepena osetljivosti muskarinskih receptora
- Varijacija u klirensu leka
- Kompromitovane vaskularizacije usled spazma pilorusnog mišića
- Nedostatka NO sintetaze
- Slabe inervacije pilorusnog cirkularnog mišića (218)

Atropin (*alkaloid biljke Belladonne*) je antagonist muskarinskih receptora, koji blokiranjem vezivanja acetilholina za muskarinske receptore u perifernim ganglijama i centralnom nervnom sistemu (CNS), sprećava njegov efekat. Senzitivnost muskarinskih receptora na antagoniste, konkrećno na atropin, razlikuje se u organima, pa shodno tome i njegov uticaj na fiziološke funkcije zavisi od primenjene doze. Tako će i male doze atropina uticati na smanjenje lućenja salivarnog i bronhijalnog tkiva, dok će nešto veće doze dovesti do tahikardije, inhibicije mokrenja i smanjenje intestinalnog motiliteta, a još veće doze dovode do inhibicije motilite želuca i njegove sekrecije (219). Takav efekat atropina opravdava njegovu upotrebu kod pacijenata sa HSP, jer dovodi do relaksacije kontrahovanog, hipertrofićnog mišića pilorusa i omogućava pasažu kroz pilorus.

Osnov na kome poćiva medikamentozno lećenje HSP je hipoteza po kojoj je hipertrofija uslovljena nekom vrstom pilorospazma, a manometrijska merenja antropiloroduodenalnog motiliteta sprovedena devedesetih godina 20. veka su to i potvrdila. Za razliku od nalaza kod zdrave populacije, pojava kontinuirane tonićke kontrakcije pilorusa, potpuno neusklaćene sa kontrakcijama antruma, registrovana je kod svih ispitivanih bolesnika sa HSP i uzrok je neprohodnom pilorusnom kanalu i povraćanju. Popušćanje spazma 20 minuta nakon administracije atropina iskljućuje njegovo miogeno poreklo i ukazuje na problem u muskarinskim neuralnim putevima. Zbog toga se smatra i da je izlećenje nakon piloromiotomije posledica prekida cirkumferentnih kontrakcija pilorusnog mišića, a ne rezultat prostog proširenja pilorusnog kanala nakon presecanja mišićnih vlakana (220). To takoćde potvrćuje i ultrazvućno ili radiografski praćena prohodnost kroz pilorusni kanal, koja

postaje evidentna nakon administracije atropina, bez obzira na perzistentno zadebljanje mišića (221).

U prilog delotvornosti medikamentoznog tretmana, govori i intraoperativni nalaz kod pacijenata koji su inicijalno lečeni atropinom, ali je zbog prolongiranog trajanja simptoma, urađena konverzija. Pilorus je nakon atropinske terapije značajno mekše konzistencije, ružičastog zida i vidno prokrvljen, što je potpuno suprotno od intraoperativnog nalaza kod pacijenata koji nisu lečeni medikamentozno, čiji je pilorus beo, sjajan, gotovo hrskavičav, fragilnog i edematoznog muskularnog sloja (217).

1.12.6. Prednosti i nedostaci medikamentoznog i hirurškog lečenja HSP

U svom radu iz 1955. godine, Corner upoređuje efikasnost atropina i metl-skopolamina u konzervativnom tretmanu HSP sa rezultatima postignutim hirurškom metodom, i naglašava da je pre uvođenja bilo koje metode lečenja u praksu i širu upotrebu, neophodno imati odgovor na sledeća pitanja:

1. U kom procentu slučajeva je tretman delotvoran i dovodi do izlečenja ili ublažavanja simptoma bolesti?
2. Da li je primena tretmana praćena bilo kakvim rizicima i mortalitetom?
3. Da li sprovođenje tretmana zahteva izlaganje pacijenta nekim drugim neželjenim rizicima i ukoliko zahteva, da li su adekvatno kompenzovani kako bi se obezbedila sigurnost i efikasnost tretmana?

U rezultatima koje prikazuje evidentna je efikasnost medikamentoznog tretmana, a potrebu za dužom hospitalizacijom zbog koje postoji opasnost od intrahospitalnih infekcija, smatra jedinim nedostatkom konzervativnog lečenja hipertrofične stenozе pilorusa (212).

Nakon vremenske distance od skoro 70 godina, odgovorima na navedena pitanja još uvek je moguće definisati i prednosti i nedostatke bilo koje terapijske procedure.

Piloromiotomija je efikasna metoda koja dovodi do potpunog izlečenja uz brzu rezoluciju simptoma, brzu realimentaciju i kratku hospitalizaciju, a u zemljama zapadnog sveta to je i jedini način lečenja hipertrofične stenozе pilorusa (222). Procenat mogućih komplikacija koje prate hirurško lečenje HSP je nizak, a u zavisnosti od samog hirurškog pristupa, može postojati vidljiv ožiljak na koži, koji najčešće raste sa detetom. Osnovni nedostatak hirurškog metoda lečenja je izvođenje u uslovima opšte anestezije, Ispitivanjem neurotoksičnosti anestetika, zaključeno je da imaju ulogu okidača za pokretanje dugotrajnih

morfoloških i funkcionalnih alteracija, čiji je konačan ishod ćelijska apoptoza. Najosetljiviji na takve promene je mozak u periodu intenzivnog razvoja (223), pa može doći do smanjenja jezičkih i kognitivnih sposobnosti (224). Značajno kašnjenje u neurološkom razvoju, primećeno je kod dece i tri godine nakon piloromiotomije, mada bez dokaza o tome da li osim anestezije, kojoj su svi bili izloženi, imaju uticaja i neki drugi faktori vezani za hipertrofičnu stenozu pilorusa (225).

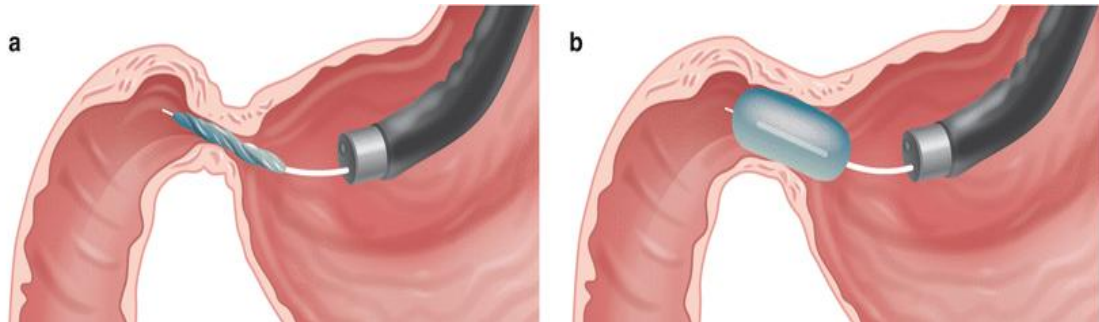
Takođe, sama piloromiotomija može dovesti do nekih promena u funkcionisanju pilorusa kao sfinktera. Simultanim merenjem antropiloroduodenalnog pritiska i gastričnog pražnjenja kod odraslih pacijenata kojima je u neonatalnom uzrastu urađena piloromiotomija zbog HSP, dokazano je da imaju veći bazalni pilorični tonus uz manji broj i niže amplitude faznih talasa želuca, pri čemu je želudačno pražnjenje uglavnom normalno zahvaljujući njegovoj sposobnosti da kompenzuje promene u pilorusnom motilitetu (226). Poređenje brzine protoka kroz pilorus između operisanih i lečenih atropinom nije dokazana značajna razlika u odraslom dobu, mada je obim protoka gušće hrane kroz pilorus nakon piloromiotomije nešto manji, ali je učestalost dispeptičkih tegoba i ulkusne bolesti, skoro tri puta češća kod onih kojima je u detinjstvu rađena piloromiotomija (227). Pacijenti sa anamnestičkim podatkom o HSP, pri dugotrajnom praćenju imaju veći faktor rizika za razvoj hroničnog abdominalnog bola u ranom detinjstvu adolescenciji (228).

Osnovni razlog zbog koga se favorizuje medikamentozno lečenje hipertrofične stenozе pilorusa je pošteda novorođenčeta od stresa koji sobom nose hirurgija i opšta anestezija, jer se hormonalne i metaboličke promene nastale kao odgovor organizma na stresnu situaciju, smatraju osnovnim determinantama morbiditeta i mortaliteta (229). Lečenje atropinom je jedini prihvaćen neoperativni način lečenja HSP, sa kojim se izlečenje postiže u oko 80% slučajeva, bez zabeleženih štetnih efekata i komplikacija nakon oralne administracije leka. Medikamentozno lečenje zahteva dužu hospitalizaciju, što je uz mogućnost konverzije u hirurgiju osnovni nedostatak ovog tretmana, zbog čega je u većini zemalja uglavnom rezervisan za pacijente sa udruženim komorbiditetom (222), dok je u Japanu konzervativni metod lečenja HSP prva linija terapije (216,230).

1.12.7. Balon dilatacija

Endoskopska balon dilatacija je procedura kojom se rešavaju opstruktivne lezije u digestivnom traktu. Počeci primene te procedure vezani su za adultnu populaciju, najčešće za

dilatacije stenoza na jednjaku, a vremenom i za lečenje opstrukcija izlaznog trakta želuca, koje su uglavnom bile posledica ulkusne bolesti. Po ugledu na adultne hirurge i neki dečji hirurzi su pokušavali da stenozu pilorusa reše balon dilatacijom, ali potpuno drugačiji patološki supstrat, kao i veličina „objekta“ na kome su sprovodili proceduru, bile su otežavajuće okolnosti (slika 10).



Slika 10. Shematski prikaz balon dilatacije (238)

Osnovni problem pri endoskopskim balon dilatacijama stenozantnog pilorusa je otežan, a nekada čak i nemoguć prolazak balona zbog stepena suženja, kao i nemogućnost kontrole procesa dilatacije (231). Prva veća serija pacijenata sa hipertrofičnom stenozom pilorusa kod kojih je pokušana balon dilatacija objavljena je 1990. godine, nakon koje autor tu proceduru proglašava neefektivnom (232). Usavršavanje endoskopske opreme, omogućilo je u narednom periodu povremeno prikazivanje uspešnih rešenih HSP balon dilatacijama, ali su to uglavnom bili pojedinačni prikazi slučajeva. Tek početkom 21. veka, objavljeno je par serija pacijenata sa stenozom pilorusa uspešno rešenih endoskopski, ali ne balon dilatacijom već endoskopskom piloromiotomijom (233). Osim adekvatne opreme, neophodno je i veliko iskustvo u izvođenju endoskopskih procedura kako bi se endoskopska piloromiotomija izvela bez komplikacija i potrebe za reintervencijom ili naknadnom hirurškom intervencijom (234). Kombinacijom endoskopske piloromiotomije i balon dilatacije pilorusa, takođe je moguće rešiti opstrukciju uzrokovanu hipertrofijom pilorusnog mišića (235). Zbog sveukupno malog broja pacijenata kojima je hipertrofična stenozu pilorusa rešena endoskopski, ali i usled nepostojanja udaljenih rezultata lečenja postignutih ovom metodom, balon dilatacija nije prihvaćena kao alternativa piloromiotomiji.

Osim u lečenju hipertrofične stenozе pilorusa, balon dilatacija je predlagana i za tretman insuficijentne piloromiotomije i da je kao manje invazivnu proceduru treba uvek pokušati pre reintervencije. Procena da se procedura može jednostavno izvoditi jer je nerazdvojen mišić gotovo uvek na proksimalnom, bezbednijem kraju, nije se potvrdila u praksi. Veliki rizik od perforacije mukoze, koja je „ogoljena“ nakon piloromiotomije, sama veličina objekta na kojoj se procedura izvodi, uz nemogućnost sticanja iskustva jer se radi o retkoj komplikaciji, razlozi su da se balon dilatacija ipak nije pokazala kao adekvatna procedura, kako u lečenju HSP tako i u tretmanu isuficijentne piloromiotomije (236,237).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrditi uticaj dužine trajanja simptoma na debljinu mišićnog zida pilorusa i stepen metaboličke alkaloze kod dece sa HSP.
2. Analizirati uticaj prediktivnih faktora na ishod lečenja HSP primenom rastvora atropin sulfata.
3. Uporediti efikasnost konzervativnog i operativnog tretmana u lečenju dece sa HSP.

3. MATERIJAL I METODE

Retrospektivno-prospektivna studija obuhvatila je pacijente sa dijagnozom hipertrofične stenoze pilorusa, lečene u Univerzitetnoj dečjoj klinici Medicinskog fakulteta u Beogradu (UDK), u periodu od 2006. do 2016. godine. Analizirani su podaci dobijeni obradom medicinske dokumentacije za retrospektivnu grupu, a heteroanamnestički podaci dobijeni od staratelja pacijenata prilikom prijema na bolničko lečenje i podaci prikupljeni tokom hospitalizacije za pacijente iz prospektivne grupe.

U navedenom periodu hospitalizovano je 116 pacijenata sa radnom dijagnozom hipertrofične stenoze pilorusa.

Kriterijumi za uključenje u studiju: anamnestički podaci o projektilnom povraćanju sadržaja bez primesa žuči i ultrazvučnim pregledom potvrđena dijagnoza hipertrofične stenoze pilorusa.

Kriterijumi za isključenje iz studije: anamnestički podaci o prolongiranom nebiloznom povraćanju ali ultrazvučnim pregledom isključena dijagnoza hipertrofične stenoze pilorusa. Kod 15 pacijenata je gastroezofagealni refluks bio uzrok povraćanju i oni su nakon ordiniranja, po protokolu za GER predviđenog tretmana, otpušteni na kućno lečenje. Kod jednog pacijenta je dijagnostikovana malrotacija i urađena odgovarajuća hirurška intervencija. Kod preostalih 100 pacijenata potvrđena je dijagnoza hipertrofične stenoze pilorusa i oni su činili analiziranu grupu.

Podaci uzimani prilikom hospitalizacije pacijenata, koji su naknadno analizirani i statistički obrađeni bili su:

- Pol i uzrast pacijenta izražen u danima života
- Porođajna telesna masa (PTM) i telesna masa na prijemu (TMP), kako bi se moglo proceniti napredovanje deteta od rođenja do momenta prijema u bolnicu. Očekivan rast deteta podrazumevao je dnevni priraštaj u težini od 15-20g/kg/dan, slabo napredovanje podrazumevalo je priraštaj manji od 10g/kg/dan, a na gubitak u težini ukazivale su veće vrednosti porođajne telesne mase od one dobijene na prijemu u bolnicu.
- Dužina trajanja simptoma izražena u danima

Standardni dijagnostički testovi (laboratorijske analize i ultrazvučni pregled) su urađeni kod svih pacijenata. Laboratorijska obrada obuhvatala je kompletnu krvnu sliku i biohemijsku analizu uzoraka krvi pacijenata. Dobijene vrednosti koje ukazuju na metaboličku alkalozu,

smatrane su pozitivnim ukoliko je pH krvi bio $> 7,45$, $Cl < 98\text{mmol/L}$, $HCO_3 > 25\text{ mEq/}$ i bazni eksces $> 3\text{mmol/L}$.

Ultrazvučni nalaz se smatrao pozitivnim ukoliko je debljina pilorusnog mišića bila $\geq 3\text{mm}$, a dužina pilorusa $\geq 15\text{mm}$. Treća dimenzija, koja podrazumeva dijametar pilorusa nije određena kod svih ispitanika, pa je nismo analizirali u daljem radu. Sva su deca pregledana istim ultrazvučnim aparatom, S2000 Acuson (Siemens Ehrlangen, Germany), konveksnom (6 MHz) i lenearnom (9 i 8 MHz) multifrekventnom sondom.

Nakon postavljanja dijagnoze, obustavljano je hranjenje i ordinirana intravenska rehidracija (5% glukoza, 0,9% NaCl, 7,4% KCl, u odnosu i količini određenim prema odstupanjima u laboratorijskim analizama), a kako bi se korigovala dehidracija i metabolička alkalozna ukoliko je postojala. Radi dekompresije želuca, nazogastrična sonda je odmah nakon hospitalizacije plasirana samo kod pacijenata koji su nastavili da povraćaju bez obzira na ukidanje obroka. Kod hirurški lečenih pacijenata, dekompresija želuca plasiranjem sonde je rađena kao obavezna pre uvoda u anesteziju, iako za njom nije postojala potreba tokom preoperativne pripreme.

Pacijenati koji su zbog dužeg trajanja simptoma imali na prijemu u bolnicu registrovan gubitak u težini uz značajan elektrolitni disbalans, lečeni su operativno i kod njih je, nakon stabilizacije opšteg stanja i normalizacije laboratorijskih analiza, urađena ekstramukzna piloromiotomija po Fredet-Ramstedtu. Kao hirurški pristup za rešavanje primenjivana transverzalna laparotomija u desnom gornjem kvadrantu ili supraumbilikalni rez (Tan- Bianci), u zavisnosti od afiniteta hirurga, dok laparoskopski pristup nije korišćen. U postoperativnom periodu, sonda je ostajala „na mestu“ najduže 24h, u zavisnosti od količine vraćenog sadržaja, a nakon toga je uklanjana i započinjalo je hranjenje, najpre obrokom od 10ml. Obroci su postepeno povećavni i do punog se dolazilo drugi postoperativni dan. Uspešnim hirurškim tretmanom smatrao se otpust deteta bez komplikacija, posebno onih koje bi zahtevale reoperaciju.

Pacijenati koji su prilikom hospitalizacije bili dobrog opšteg stanja, bez registrovanog gubitka u težini i bez ozbiljnog elektrolitnog disbalansa, lečeni su uglavnom medikamentozno nakon pristanka roditelja, a pošto im je prethodno, detaljno objašnjen postupak lečenja..

Medikamentozni metod lečenja podrazumevao je nastavak uobičajenog režima hranjenja dece (obroci na tri sata), najpre maksimalno redukovanim obrocima uz ordiniranje atropina pre svakog obroka. Plasirana je nazogastrična sonda, aspiriran sadžaj iz želuca,

ordiniran atropin i 20 min nakon administracije leka, dete je dobijalo mleko. Počinjalo se sa obrokom od 10ml i svaki naredni je povećavan po 5ml ukoliko dete nije povraćalo u međuvremenu, a bez obzira na količinu sadržaja koji je aspiriran sondom. Količina aspiriranog sadržaja nije uticala na povećanje obroka, ali smo je u daljoj analizi i proceni uspeha lečenja smatrali bitnom, pa se „pozitivnom“ smatrala aspiracija ukoliko je količina dobijenog sadržaja bila veća od količine prethodno unetog obroka. Noću se obroci nisu povećavali, odnosno ista količina mleka koju je dete dobilo u 21h, ostajala je do jutra, kada se nastavljalo sa progresivnim povećanjem obroka. Razlog da se obrok ne poveća, ili čak povratak na količinu mleka koju je dete dobilo pri prethodnom hranjenju, bilo je povraćanje. U zavisnosti od doze leka koju su dobijali, medikamentozno lečeni pacijenti su dalje podeljeni u dve grupe:

- grupa Ia sa kojima postepeno povećavanom dozom leka: doza sa kojom je lečenje počinjalo bila je 0,05mg/kg/dan i povećavana je svakodnevno za 0,02mg/kg/dan, do maksimalne doza od 0,2mg
- grupa Ib dobijala je maksimalnu dozu leka od 0,2mg/kg/dan od početka lečenja.

Procena efikasnosti tretmana rađena je trećeg dana hospitalizacije, a na osnovu ukupnog broja projektilnih povraćanja u tom periodu. Ukoliko je taj broj bio ≥ 2 /dan, prelazilo se na hirurško lečenje. Konzervativni tretman se smatrao uspešnim ukoliko bi dete bilo otpušteno neoperisano, a tolerisalo unos punih obroka (> 120 ml/kg/dan) i dobijalo u težini. Atropin su pacijenti nastavili da dobijaju na isti način i nakon otpusta, a na nedeljnim kontrolama je pravljena procena o potrebi za daljim lečenjem, pri čemu je ukidanje terapije rađeno postepeno, smanjivanjem broja dnevnih doza do potpunog ukidanja.

Dobijeni podaci su analizirani i upoređivani, kako bi se dobile informacije o distribuciji hipertrofične stenozе pilorusa prema polu i uzrastu, zatim je procenjivan uticaj dužine trajanja simptoma na debljinu mišićnog zida pilorusa dobijenu njegovim ultrazvučnim merenjem, kao i uticaj dužine trajanja simptoma bolesti na pojavu i stepen hipohloremijske alkalozе. Uporedna analiza dobijenih vrednosti rađena je na svim grupama ispitanika pojedinačno, nakon čega je procenjena efikasnost svakog od primenjenih načina lečenja, a sa ciljem da se definišu prediktivni faktori kako pozitivnog, tako i negativnog ishoda medikamentoznog tretmana. Upoređene su i vrednosti dužine hospitalizacije, između hirurški i medikamentozno lečenih pacijenata.

Statistička obrada:

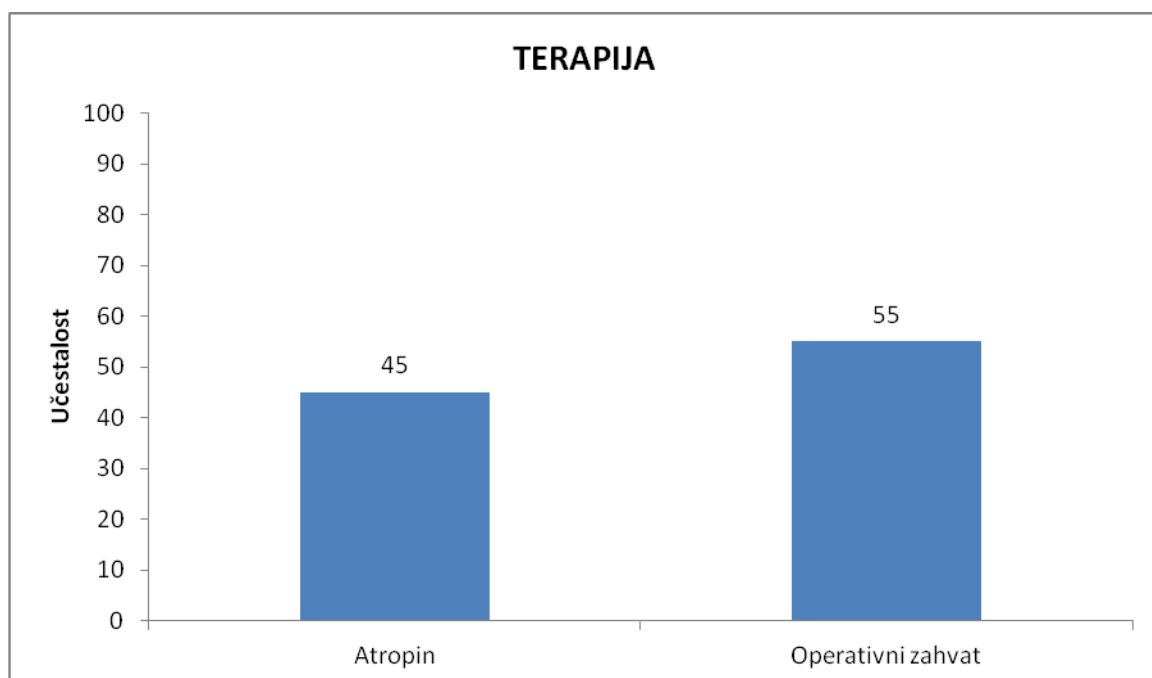
Primarno dobijeni podaci prikazani su deskriptivnim statističkim metodama i analizirani metodama regresionog modelovanja. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su srednje vrednosti (aritmetička sredina, medijana, mod), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i pokazatelji strukture iskazani u procentima. Za poređenje ispitanika korišćeni su Pearsonov hi-kvadrat test ili Fisherov test tačne verovatnoće, za kategorijalne podatke, odnosno t-test ili Mann-Whitney test za numeričke podatke. Odnos pacijenata koji su lečeni atropinom i kod kojih je pored atropina bilo primenjeno i operativno lečenje analiziran je primenom logističkih regresionih modela. Svi prediktori koji su bili statistički značajni u univarijantnim komparativnim analizama bili su uključeni u multivarijantni logistički regresioni model. Testiranje statističkih hipoteza bilo je obavljeno na nivou statističke značajnosti od 0.05. Statistička analiza bila je izvedena primenom programa SPSS za Windows, verzija 22.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U desetogodišnjem periodu od 2006. do 2016. godine u Univerzitetnoj dečijoj klinici lečeno je 100 pacijenata sa dijagnozom hipertrofične stenoze pilorusa. Kod 55 (55%) ispitanika, nakon sprovedene neophodne preoperativne pripreme urađena je hirurška intervencija (ekstramukozna piloromiotomija), dok je 45 (45%) pacijenata podvrgnuto medikamentoznom tretmanu lečenja (Tabela 1, Grafikon 1).

Tabela 1. Distribucija ispitanika prema načinu lečenja

Terapija	n	%	p
Atropin	45	45	0.4627
Operativni zahvat	55	55	
Ukupno	100	100.0	



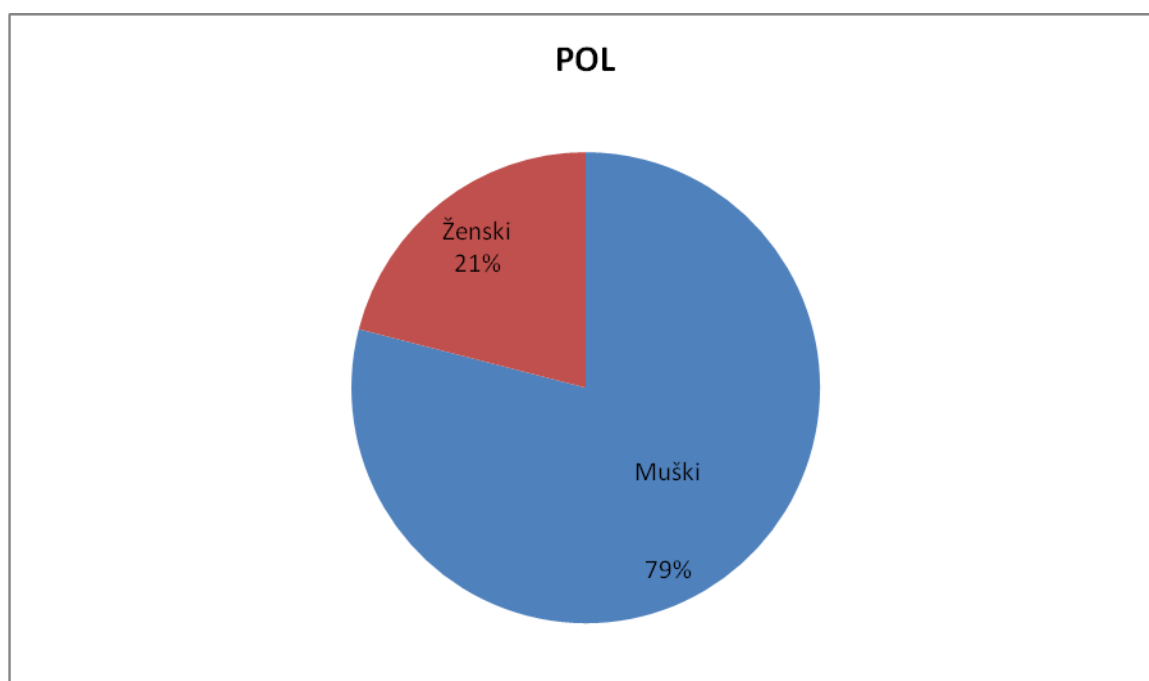
Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema načinu lečenja

4.1. Kliničke karakteristike ispitanika

Među ispitanicima je registrovana značajna razlika kada je distribucija prema polu u pitanju. Od ukupnog broja ispitanika njih 79 (79%) je bilo muškog pola, a preostalih 21 (21%) ženskog (tabela 2 i grafikon 2), što pokazuje statistički značajno veću učestalost hipertrofične stenoze pilorusa među dečacima (3,8 : 1; $p=0.0054$) (Tabela 2, Grafikon 2).

Tabela 2. Distribucija prema polu

Pol	n	%	p
Muški	79	79	0.0054
Ženski	21	21	
Ukupno	100	100.0	

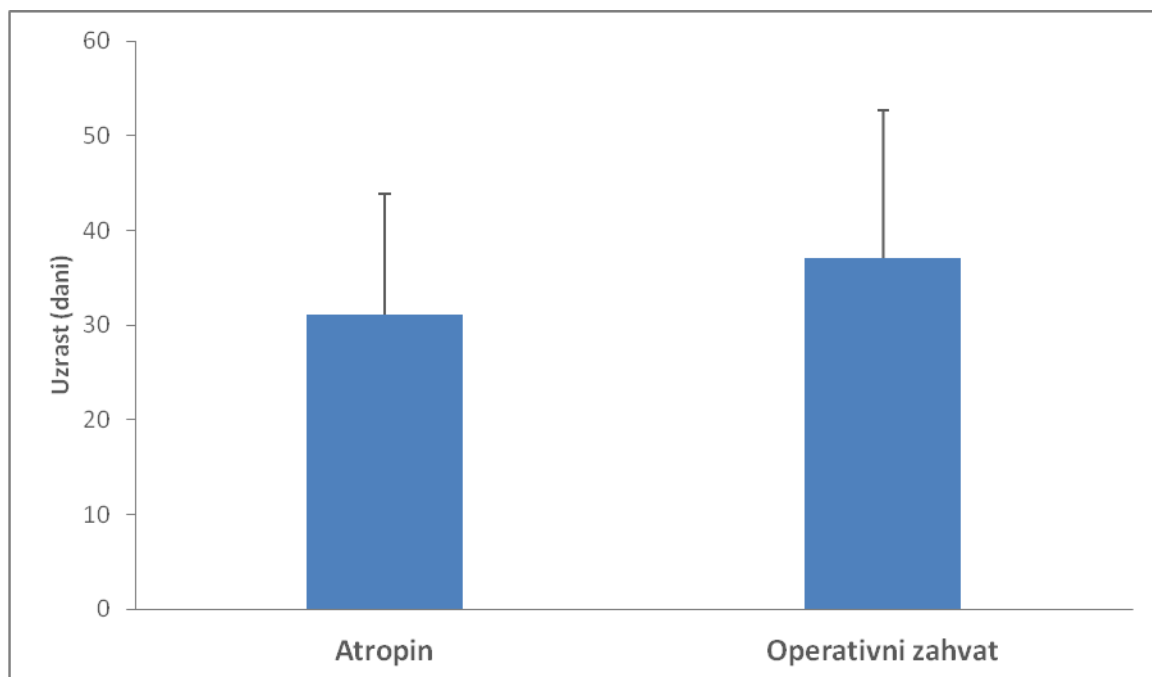


Grafikon 2. Distribucija ispitanika prema polu

Prosečan uzrast ispitanika u trenutku prijema u bolnicu bio je 34,4 dana. Urađena je dodatna analiza uzrasta ispitanika u dve pomenute grupe (operisani i lečeni atropinom). Najmlađi operisani pacijent imao je 16 dana kada je bio hospitalizovan, a najstariji iz te grupe primljen je na bolničko lečenje u 88 danu života, dok je prosečan uzrast ispitanika u grupi operisanih bio $37.1 \pm 15,6$ dana. Iz grupe lečenih medikamentozno, najmlađi pacijent je imao 14, a najstariji 67 dana, a njihov prosečan uzrast iznosio je $31.1 \pm 12,7$ dana. Dobijeni rezultati pokazuju da prema uzrastu postoji statistički značajna razlika i da je kod starijih ispitanika češće primenjivan operativni zahvat ($p=0.040$), što je prikazano u tabeli i grafikonom 3.

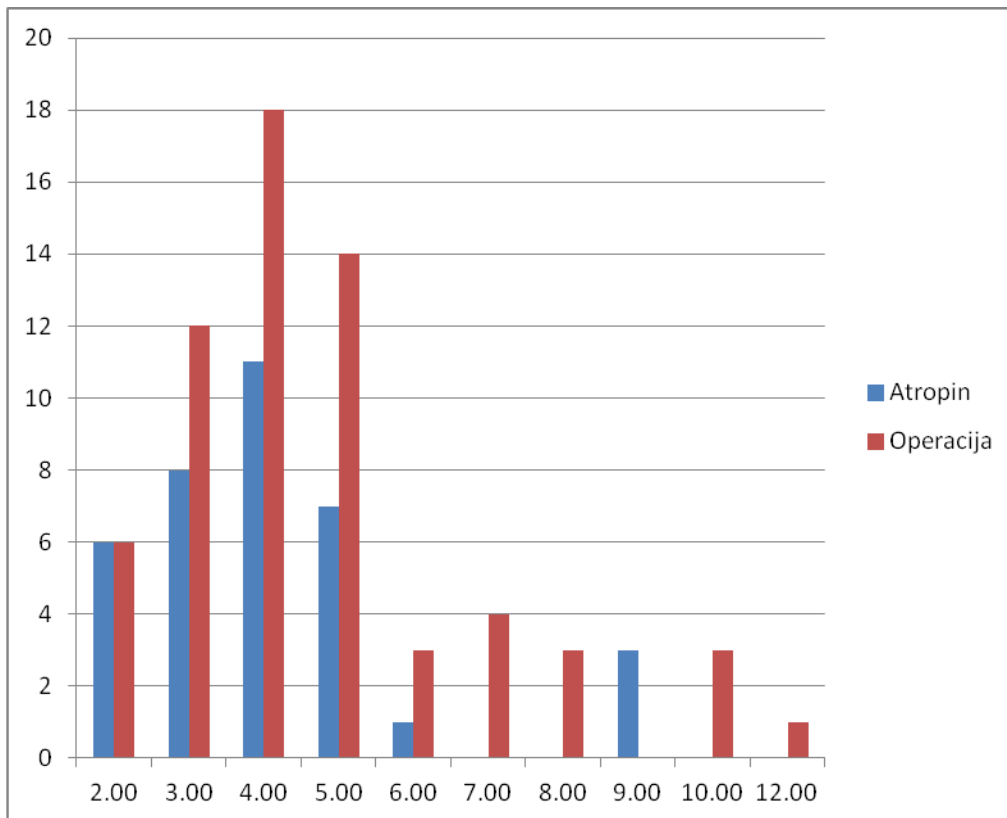
Tabela 3. Uzrast ispitanika u istraživanju

Uzrast (dani)	n	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Atropin	45	31.1	12.7	29	14	67	
Operativni zahvat	55	37.1	15.6	33	16	88	0.040
Ukupno	100	34.4	14.6	33,0	25,0	38,0	



Grafikon 3. Uzrast ispitanika u istraživanju

U našoj seriji ispitanika, nije bilo pacijenata koji su hospitalizovani pre navršene dve nedelje života. Najmlađi pacijent, hospitalizovan je u 14. danu života, sa simptomima koji su počeli dva dana pre prijema. Takođe, samo jedan pacijent (1%) je na dan prijema imao 88 dana, odnosno bio stariji od tipične uzrasne grupe za HSP. Kod ukupno 13 ispitanika (13%), povraćanje je počelo pre, a dijagnoza postavljena do navršene treće nedelje života. Od ukupnog broja ispitanika, njih 69 (69%), razvilo je jasnu kliničku sliku u tipičnoj uzrasnoj grupi, do kraja šeste nedelje života. Kod 90 (90%) bolesnika dijagnoza je postavljena do navršenih osam nedelja, a njih 99 (99%) je na dan hospitalizacije imalo \leq od punih 12 nedelja, što je predstavljeno grafikonom 4.



Grafikon 4: Uzrast ispitanika (nedelje) prema načinu lečenja

Svim pacijentima iz naše serije ispitanika, merena je telesna masa prilikom prijema u bolnicu (izražena u kilogramima), a beležena je i njihova porođajna telesna masa. Samo jedan pacijent u ovoj seriji ispitanika bio je pretermijski rođen, sa telesnom masom na rođenju od

1,5 kg. Kako je taj ispitanik iz grupe medikamentozno lečenih, to je i najniža vrednost u grupi. Maksimalna porođajna težina u atropinskoj grupi iznosila je 4,5 kg, a njihova prosečna vrednost je $3.4 \pm 0,5$ kg. Prosečna telesna masa na rođenju kod ispitanika kod kojih je primenjen operativni zahvat je $3.5 \pm 0,4$ kg, i nema statistički značajne razlike među grupama ($p=0.465$), što je prikazano u tabeli 4.

Tabela 4. Porođajna telesna masa ispitanika

Telesna masa na rođenju (kg)	n	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Atropin	45	3.4	0.5	3.5	1.5	4.5	0.465
Operativni zahvat	55	3.5	0.4	3.5	2.5	4.7	
Ukupno	100	3.4	0.5	3.5	1.5	4.7	

Prosečna telesna masa ispitanika prilikom prijemu u bolnicu, prikazana je u tabeli 5. Kod ispitanika kod kojih je primenjen medikamentozni tretman, iznosila je $3.9 \pm 0,8$ kg, dok je prosečna telesna masa na prijemu kod ispitanika kod kojih je primenjen operativni zahvat $4.1 \pm 0,7$ kg, što se statistički značajno ne razlikuje ($p=0.075$) (Tabela 5).

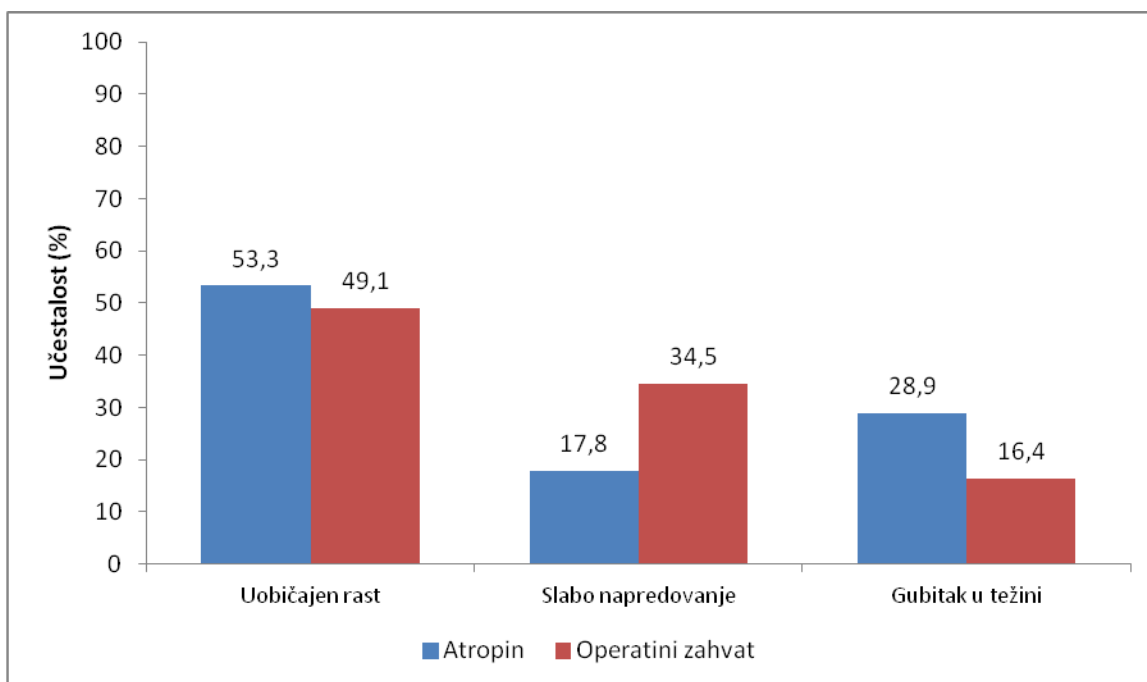
Tabela 5. Telesna masa ispitanika na prijemu u bolnicu

Telesna masa na prijemu (kg)	n	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Atropin	45	3.9	0.8	3.8	1.8	5.5	0.075
Operativni zahvat	55	4.1	0.7	4.1	2.8	5.7	
Ukupno	100	4	0.7	3.9	1.8	5.7	

Poređenjem vrednosti iz dve predhodne tabele dobijeni su podaci o napredovanju dece u težini, od rođenja do trenutka pojave simptoma bolesti, koji su prikazani tabelom 6. U grupi bolesnika koji su medikamentozno lečeni, najviše je bilo ispitanika sa očekivanim rastom, 24 (53,3%). U istoj grupi, bilo je 8 (17,8%) bolesnika sa slabim napredovanjem, a kod 13 (28,9%) je registrovan gubitak u težini. U grupi ispitanika kod kojih je primenjen operativni metod lečenja, bilo je 27 (49,1%) bolesnika sa očekivanim rastom, 19 (34,5%) bolesnika sa slabijim napredovanjem i 9 (16,4%) ispitanika koji su imali gubitak u telesnoj masi, u periodu od pojave simptoma do trenutka hospitalizacije. Analiza podataka pokazuje da je atropin češće korišćen kod ispitanika koji su imali očekivan rast, a da su deca sa slabim napredovanjem ili gubitkom u težini češće operisana (53.3% prema 49.1%, respektivno), ali bez statistički značajne razlike, $p=0.103$ (Tabela 6 i Grafikon 5).

Tabela 6. Uticaj napredovanja u telesnoj masi od rođenja do pojave simptoma bolesti, na izbor načina lečenja HSP

Napredovanje ispitanika u težini	Atropin		Operativni zahvat		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Očekivano	24	53.3	27	49.1	51	51
Slabo	8	17.8	19	34.5	27	27
Gubitak u težini	13	28.9	9	16.4	22	22
Ukupno	45	100.0	55	100.0	100	100.0



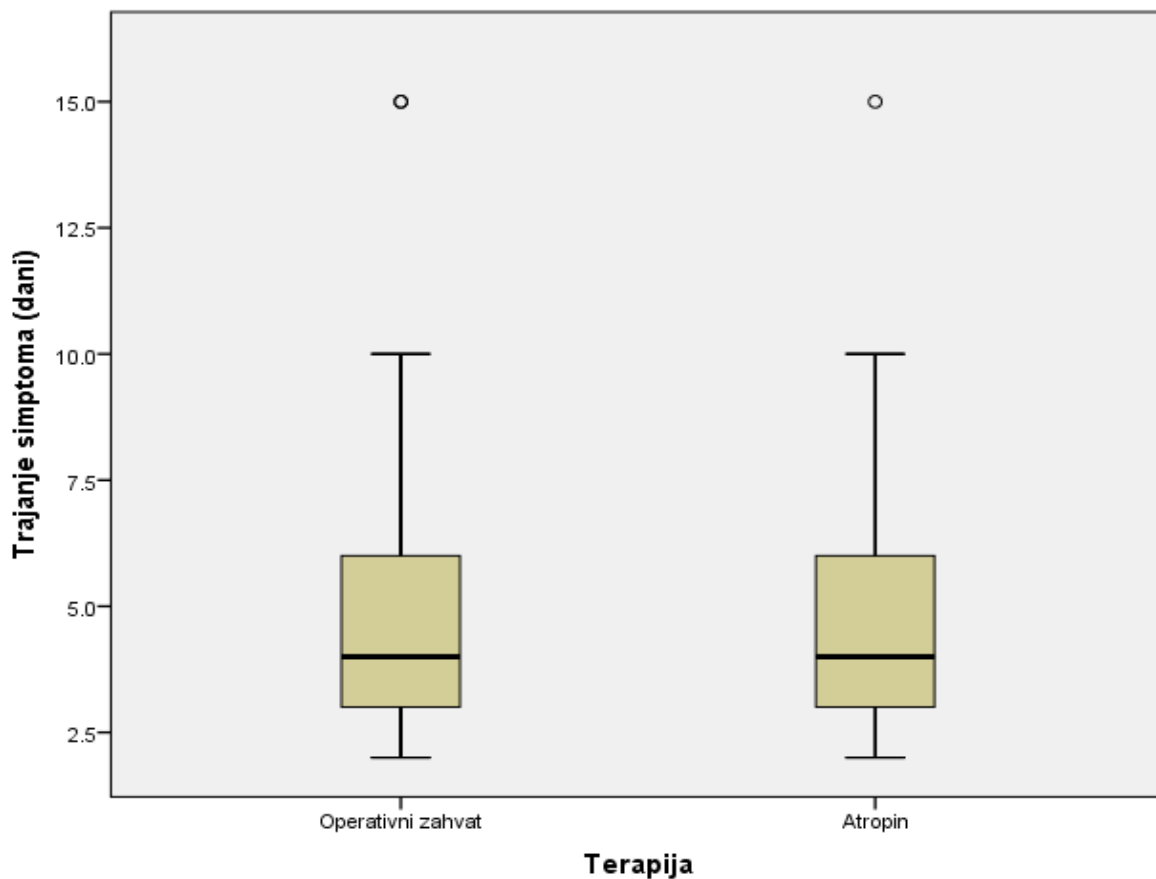
Grafikon 5. Uticaj napredovanja u telesnoj masi od rođenja do pojave simptoma bolesti, na izbor načina lečenja HSP

4.2. Trajanje simptoma bolesti kod ispitanika

Pacijenti iz naše serije ispitanika dolazili su na prvi pregled najranije dva dana od početka bolesti, a najduže trajanje simptoma u ovoj studiji iznosilo je 15 dana. Prosečno trajanje simptoma iznosilo je 5,1 dan, a gledajući po grupama, medijana trajanja simptoma kod ispitanika kod kojih je primenjena medikamentozna terapija, iznosila je $4.0 \pm 2,7$, sa opsegom od 2.0 – 15.0. Kod ispitanika kod kojih je primenjen operativni zahvat iznosila je $4.0 \pm 2,8$ uz opseg od 2.0 – 15.0, bez statistički značajne razlike ($p=0.538$). Dobljene vrednosti prikazane su na tabeli 7 i grafikonu 6.

Tabela 7. Dužina trajanja simptoma bolesti pre hospitalizacije

Trajanje simptoma (dani)	n	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Atropin	45	5.0	2.7	4.0	2.0	15.0	0.538
Operativni zahvat	55	5.2	2.8	4.0	2.0	15.0	
Ukupno	100	5.1	2.8	4.0	2.0	15.0	



Grafikon 6. Dužina trajanja simptoma bolesti pre hospitalizacije

4.3. Ultrazvučni nalaz kod ispitanika

Kod svih ispitanika iz naše studije urađen je ultrazvučni pregled i na taj način postavljena dijagnoza. Merene su dve osnovne dimenzije, debljina pilorusnog mišića i dužina pilorusa (izražene u milimetrima) i te smo vrednosti dalje analizirali i procenili njihov uticaj na ishod medikamentoznog lečenja.

Ispitanici u ovoj seriji, imali su prosečnu debljinu pilorusnog mišića 4,4 mm. Iako je uslov za postavljanje dijagnoze HSP bio da debljina pilorusnog mišića bude ≥ 3 mm, najniža zabeležena vrednost iznosila je 2,5mm, a bila je udružena sa potpunom neprohodnošću pilorusnog kanala. Kod istog pacijenta je nakon piloromiotomije došlo do potpunog povlačenja simptoma, što je bio razlog da se ispitanik ne isključi iz studije, iako je imao dimenzije pilorusa manje od zadatih. Najveća zabeležena vrednost debljine pilorusnog mišića iznosila je 7mm, zabeležena kod pacijenta kome su se simptomi bolesti pojavili nakon navršena dva meseca života. Analizirano po grupama, prosečna debljina mišićnog zida pilorusa kod ispitanika kod kojih je primenjen medikamentozni način lečenja iznosila je $4.3 \pm 0,6$ mm (opseg 3,3 - 7,0), dok je prosečna debljina mišićnog zida kod ispitanika kod kojih je primenjen operativni zahvat bila $4.4 \pm 0,6$ mm (opseg 2,5 -6,0). Dobijeni rezultati ne pokazuju statistički značajnu razliku, $p=0.246$, (Tabela 8).

Tabela 8. Debljina zida pilorusnog mišća, merena ultrazvučno

Debljina mišićnog zida pilorusa (mm)	n	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Atropin	45	4.3	0.6	4.2	3.3	7.0	0.246
Operativni zahvat	55	4.4	0.6	4.3	2.5	6.0	
Ukupno	100	4.4	0.7	4.2	2.5	7.0	

Dužina pilorusa od 15 mm je određena kao drugi uslov za postavljanje dijagnoze, a odstupanje smo zabeležili kod tri pacijenta. Već pomenuti pacijent sa debljinom mišićnog zida od 2,5 mm imao je i dužinu pilorusa od 12 mm. Još je dvoje bolesnika imalo na ultrazvučnom pregledu dužinu pilorusa od 13 mm, vrednost takođe manju od zadate, ali je

debljina pilorusnog mišića uz klasičnu kliničku sliku bila presudna za dijagnozu i dalje lečenje i nisu isključeni iz iztraživanja.

Prosečna dužina pilorusa kod ispitanika iz naše serije iznosila je 18,0 mm. Analizirano po grupama (Tabela 9), prosečna dužina pilorusa kod ispitanika lečenih atropinom iznosila je $17.6 \pm 2,3$ mm (opseg 13-26 mm), dok je prosečna dužina pilorusa kod ispitanika kod kojih je primenjen operativni zahvat bila $18.4 \pm 2,1$ mm (opseg 12 – 23 mm), bez statistički značajne razlike ($p=0.071$).

Tabela 9. Dužina pilorusa, merena ultrazvučno

Dužina pilorusa (mm)	n	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Atropin	45	17.6	2.3	17.0	13.0	26.0	0.071
Operativni zahvat	55	18.4	2.1	18.0	12.0	23.0	
Ukupno	100	18.1	2.2	18.0	12.0	26.0	

4.4. Uticaj dužine trajanja simptoma bolesti, na debljinu pilorusnog mišića

Prosečno trajanje dužine simptoma bolesti kod ispitanika, iznosilo je 4,8 dana. Radi dalje analize i procene uticaja trajanja simptoma bolesti na dimenzije pilorusa, ispitanike smo podelili u dve grupe, sa trajanjem simptoma do i preko 4 dana. U prvoj grupi, sa trajanjem simptoma do 4 dana, bilo je 58 ispitanika, a u drugoj, sa dužim trajanjem simptoma bolesti bilo je 42 pacijenta. Prosečna debljina mišića pilorusnog zida u prvoj grupi iznosila je 4.3 ± 0.5 mm, dok su pacijenti iz grupe sa dužom istorijom povraćanja imali prosečnu debljinu pilorusnog mišića 4.4 ± 0.8 , bez statistički značajne razlike, $p= 0,782$ (Tabela 10).

Tabela 10. Uticaj dužine trajanja simptoma na debljinu mišicnog zida pilorusa

	Trajanje simptoma	Trajanje simptoma	p
	do 4 dana (n=58)	preko 4 dana (n=42)	
Debljina mišicnog zida pilorusa, mean ± sd	4.3 ± 0.5	4.4 ± 0.8	0.782

4.5. Uticaj uzrasta ispitanika na dimenzije pilorusa

Prosečna debljina mišicnog zida pilorusa kod ispitanika do 3 nedelje starosti iznosila je 4.0 ± 0.7 milimetra, kod ispitanika uzrasta do 6 nedelja bila je 4.3 ± 0.5 mm, a kod starijih od 6 nedelja 4.8 ± 0.8 mm. Postoji statistički značajna razlika u debljini mišičnog zida kod ispitanika različitog uzrasta. Stariji ispitanici imaju deblji mišični zid pilorusa ($p=0.001$). I dužina pilorusa je bila veća kod starije dece, ali dobijena vrednost nije statistički značajna, $p=0,169$ (Tabele 11 i 12).

Tabela 11. Debljina mišicnog zida pilorusa u zavisnosti od uzrasta ispitanika

	n (%)	Debljina mišicnog zida pilorusa, mean ± sd	p
Uzrast ispitanika			
Do 3 nedelje	13 (13)	4.0 ± 0.7	0.001*
Do 6 nedelja	69 (69)	4.3 ± 0.5	
Stariji od 6 nedelja	18 (18)	4.8 ± 0.8	

Tabela 12. Dužina pilorusa u zavisnosti od uzrasta ispitanika

	n (%)	Dužina pilorusa, mean \pm sd	p
Uzrast ispitanika			
Do 3 nedelje	13 (13)	17.3 \pm 2.9	0.169
Do 6 nedelja	69 (69)	18.0 \pm 2.1	
Stariji od 6 nedelja	18 (18)	18.8 \pm 1.8	

4.6. Uticaj telesne mase ispitanika na prijemu na dimenzije pilorusa

Od ukupnog broja ispitanika, 24% imalo je telesnu masu na prijemu do 3,5 kg. Najveći procenat ispitanika (49%) je iz grupe čija je telesna masa na prijemu bila između 3,5 i 4,5 kg, dok je 27 (27%) pacijenata bilo teže 4,5 kg. Analiza uticaja ove varijable na debljinu pilorusnog mišića pokazala je da pacijenti veće telesne mase imaju izraženiji stepen hipertrofije, što je na granici statističke značajnosti, $p=0,052$, (Tabela 13). Telesna masa ispitanika nije statistički značajno uticala ni na dužinu pilorusa, $p=0,420$ (Tabela 14).

Tabela 13. Debljina misicnog zida pilorusa u zavisnosti od telesne mase na prijemu

	n (%)	Debljina misicnog zida pilorusa, mean \pm sd	p
Težina ispitanika			
Do 3 .5 kg	24 (24)	4.3 \pm 0.7	0.052
Od 3.5 do 4.5 kg	49 (49)	4.2 \pm 0.6	
Preko 4.5 kg	27 (27)	4.6 \pm 0.7	

Tabela 14. Dužina pilorusa u zavisnosti od telesne težine ispitanika na prijemu

	n (%)	Dužina pilorusa, mean ± sd	p
Težina ispitanika			
Do 3.5 kg	24 (24)	17.7 ± 2.6	0.420
Od 3.5 do 4.5 kg	49 (49)	18.0 ± 2.3	
Preko 4.5 kg	27 (27)	18.5 ± 1.6	

4.7. Laboratorijske analize ispitanika

U laboratorijskim analizama rađenim kod svih pacijenata nakon prijema u bolnicu, hipohloremijska alkalozna zabeležena je kod 18 (18%). Podela ispitanika na grupe u zavisnosti od preduzetog načina lečenja (Tabela 15), pokazala je češću alkalozu kod operisanih pacijenata. Od 45 ispitanika kod kojih je primenjen atropin kao vid terapije 6 (13.3%) je imalo metaboličku alkalozu, dok je u grupi kod kojih je primenjen operativni zahvat, njih 12 (21.8%) imalo razvijen taj oblik elektrolitnog disbalansa, što nije statistički značajna razlika ($p=0.307$).

Tabela 15. Metabolička alkalozna kod ispitanika prilikom prijema u bolnicu

Metabolička alkalozna	Atropin		Operativni zahvat		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Metabolička alkalozna	6	13.3	12	21.8	18	18
Ukupno	45	100.0	55	100.0	100	100.0

Da li je dužina trajanja simptoma uticala na pojavu elektrolitnog poremećaja, analizirano je poredjenjem rezultata u grupama formiranim prilikom određivanja utacaja dužine trajanja

simptoma na debljinu pilorusnog mišića. U našoj seriji pacijenata elektrolitne abnormalnosti su češće imali ispitanici iz grupe sa trajanjem simptoma dužim od 4 dana. Od ukupnog broja ispitanika sa alkalozom, 10 (17,2%) je bilo iz prve grupe, dok je preostalih 8 (19%) ispitanika, bilo u grupi sa simptomima dužim od 4 dana (Tabela 16). Dobijeni rezultati ne pokazuju statistički značajnu razliku ($p=0,817$).

Tabela 16. Uticaj dužine trajanja simptoma na razvoj metaboličke alkaloze

	Trajanje simptoma do 4 dana (n=58)	Trajanje simptoma preko 4 dana (n=42)	p
Metabolička alkalozna, n (%)	10 (17.2)	8 (19.0)	0.817

4.8. Medikamentozno lečeni ispitanici, po kliničkim karakteristikama i ishodu lečenja

Grupa ispitanika lečenih medikamentozno, obuhvata 45 bolesnika, od kojih je 34 (75,6%) dečaka i 11 (24,4%) devojčica. Bez obzira na statistički značajno veću zastupljenost ispitanika muškog pola ($p=0.0054$), nije registrovan statistički značajan pojedinačni uticaj polne zastupljenosti na uspeh medikamentoznog lečenja ($p=0.416$) (Tabela 17). Ukupno 36 (80%) pacijenata je uspešno izlečeno medikamentoznim tretmanom i otpušteno iz bolnice bez potrebe za hirurškom intervencijom, što je statistički značajno ($p=0,0008$).

Tabela 17. Distribucija pacijenata prema polu (u atropinskoj grupi)

	Samo atropin		Atropin + operativni zahvat		p
	n	%	n	%	
Muški	26	72	8	89	0,416
Ženski	10	28	1	11	

Prosečan uzrast ispitanika uspešno izlečenih atropinom, bio je $31,9 \pm 12,6$ dana, dok su pacijenti naknadno operisani bili nešto mlađi, prosečnog uzrasta $27,8 \pm 13,4$, što ne pokazuje statistički značajan uticaj na ishod lečenja atropinom ($p = 0,392$).

Analiza porođajne telesne mase ispitanika i njihove telesne mase na prijemu u bolnicu, pokazala je da su ispitanici u grupi uspešno izlečenih atropinom imali manju težinu na rođenju ($3,3 \pm 0,6$) od pacijenata koji su naknadno operisani ($3,6 \pm 0,2$), ali ta razlika nije statistički značajna ($p = 0,197$). Njihova težina prilikom hospitalizacije je takođe sličnih vrednosti, $3,9 \pm 0,8$, i $3,9 \pm 0,7$ što nije statističku značajno, $p = 0,869$.

Prosečna dužina trajanja simptoma u obe grupe bila je ista i iznosila je 4 dana, sa malim razlikama u opsegu (2 – 10 kod izlečenih atropinom, 2 – 15 kod naknadno operisanih). Dobijene vrednosti ne pokazuju statistički značajan uticaj dužine trajanja simptoma na primenjeni metod lečenja, $p = 0,542$, što je prikazano tabelom 18.

Tabela 18. Distribucija pacijenata prema opserviranim kliničkim parametrima

	Samo atropin	Atropin + operativni zahvat	p
Uzrast (u danima) (sv±sd)	31,9±12,6	27,8±13,4	0,392
PTM* (sv±sd)	3,3±0,6	3,6±0,2	0,197
TMP** (sv±sd)	3,9±0,8	3,9±0,7	0,869
Trajanje simptoma (dani, sv)	4 (2-10)	4 (2-15)	0,542

* porođajna telesna masa, ** telesna masa na prijemu u bolnicu

Ultrazvučnim merenjem dobijene dimenzije debljine pilorusnog mišića i dužine pilorusa, imale su nešto veće srednje vrednosti u grupi koja je operisana nakon neuspešnog konzervativnog tretmana: $4,2 \pm 0,7\text{mm}$: $4,4 \pm 0,7\text{mm}$ i $17,5 \pm 1,8\text{ mm}$: $18,2 \pm 3,8\text{ mm}$, ali bez statistički značajnog pojedinačnog uticaja na uspeh medikamentoznog lečenja i potrebu za konverzijom u hirurški tretman ($p=0,385$ i $p=0,407$). Hipohloremijska alkalozna registrovana u laboratrijskim analizama ispitanika prilikom prijema u bolnicu, zabeležena je kod 2 bolesnika iz grupe neoperisanih (6%), i kod 4 (44%) iz grupe konačno izlečenih hirurškom intervencijom (Tabela 19). Neoperisani ispitanici imali su statistički značajno manju učestalost alkaloze na prijemu, od ispitanika kod kojih je izvršena konverzija u hiruršku intervenciju ($p= 0,010$).

Tabela 19. Uticaj dimenzija pilorusa i metaboličke alkaloze na ishod konzervativnog tretmana

	Samo atropin	Atropin + operativni zahvat	p
DPM* (sv±sd)	4,2±0,7	4,4±0,7	0,385
DP** (sv±sd)	17,5±1,8	18,2±3,8	0,407
HHA*** n(%)	2 (6)	4 (44)	0,010*

* debljina pilorusnog mišića

** dužina pilorusa

*** hipohloremijska alkalozna

Kod medikamentozno lečenih pacijenata, pre administracije atropina rađena je dekompresija želuca aspiracijom preko nazogastrične sonde i beležen broj pozitivnih aspiracija. Taj broj, uz ukupan broj povraćanja pored sonde u 3 dana od početka lečenja,

analiziran je radi procene njihovog uticaja na konačan ishod lečenja. Kod uspešno izlečenih atropinom, pozitivne aspiracije su zabeležene kod 15 (42%) ispitanika, dok je svih 9 (100%) pacijenata, kod kojih je urađena konverzija u hirurgiju, imalo pozitivnu aspiraciju. Uticaj pozitivnih aspiracija na ishod konzervativnog tretmana je statistički značajan, $p=0,002$. Pacijenti uspešno izlečeni medikamentoznim tretmanom 34 (94%), povraćali su pored sonde \leq od 5 puta u toku 3 dana, a kod dva ispitanika (6%) je taj broj bio > 5 . U grupi neuspešno lečenih atropinom, povraćanje \leq od 5 zabeleženo je kod 4 (44%) ispitanika, dok je kod 5 (56%) taj broj bio > 5 , što je statistički značajno, $p=0.002$ (Tabela 20).

Dužina hospitalizacije, izražena u danima, kod uspešno izlečenih atropinom iznosila je prosečno 10 dana (raspon 4 - 22), dok su ispitanici lečeni i operativno, prosečno ležali u bolnici 12 dana (raspon 11 - 17), što ukazuje na statistički značajno dužu hospitalizaciju u drugoj grupi ($p= 0,023$).

Tabela 20. Uticaj opserviranih parametrima na ishod konzervativnog tretmana

	Samo atropin	Atropin + operativni zahvat	p
NGS*, n (%)	15 (42)	9 (100)	0,002*
PPS** n (%)			0.002*
≤ 5	34 (94)	4 (44)	
> 5	2 (6)	5 (56)	
DH*** (dani)	10 (4-22)	12(11-17)	0,023*
Sv + opseg			

* nazogastrična sonda, ** povraćanje pored sonde, *** dužina hospitalizacije

4.9. Uticaj različitih režima oralne primene atropina na njegovu efikasnost

Od ukupnog broja ispitanika lečenih atropinom (45), 30 (66,7%) dobijalo je maksimalne doze leka od početka lečenja - Ia grupa, dok je 15 (33,3%) pacijenata lečeno progresivnim povećanjem doze atropina. Ukupan broj pacijenata uspešno izlečenih medikamentozno sa inicijalno maksimalnom dozom leka je 28 (78%), dok je kod 2 (22%) ispitanika lečenih na isti način, izvršena konverzija u hirurški tretman. U grupi Ib je 8 (22%) pacijenata izlečeno atropinom, a 7 (78%) ispitanika naknadno operisano, što je statistički značajna razlika ($p= 0,003$) i pokazuje veću efikasnost maksimalnih doza leka od samog početka lečenja, u odnosu na režim sa progresivnim povećanjem doze atropina (Tabela 21).

Tabela 21. Uticaj različitih režima oralnog atropina na njegovu efikasnost u lečenju HSP

	Samo atropin	Atropin + operativni zahvat	p
Atropin sulfat n (%)			0,003*
Inicijalno visoka doza	28 (78)	2 (22)	
Progrsivno povećavana doza	8 (22)	7 (78)	

U multivarijantnom logističkom regresionom modelu, statistički značajan prediktor je režim primene atropina: ispitanici kod kojih je primenjeno progresivno povećanje doze imali su 18 puta veći rizik da će biti operisani ($p=0.033$). Vrednosti hipohloremijske alkaloze i broj epizoda povraćanja su na granici statističke značajnosti: ispitanici koji su na prijemu imali alkalozu, imali su 15 puta veći rizik da će biti operisani ($p=0.084$), dok su ispitanici sa više od

5 povraćanja u prva tri dana od početka primene atropina, imali 9 puta veći rizik da budu operisani ($p=0.059$) (Tabela 22).

Tabela 22. Uticaj prediktivnih faktora na ishod konzervativnog tretmana HPS

	OR (95% CI)	p
Pol, n (%)		
Muški	1	0.853
Ženski	1.30 (0.08 – 20.2)	
Uzrast	0.96 (0.87 – 1.06)	0.404
Hipohloremijska alkalozna, n (%)	15.06 (0.69 – 326.8)	0.084
Broj povraćanja, n (%)		
≤ 5	1	0.059
> 5	9.45 (0.92 – 97.3)	
Atropin sulfat, n (%)		
Inicijalno visoka doza	1	0.033*
Progresivno povećavana doza	17.9 (1.26 – 254.0)	

4.10. Komplikacije nakon hirurškog tretmana HSP

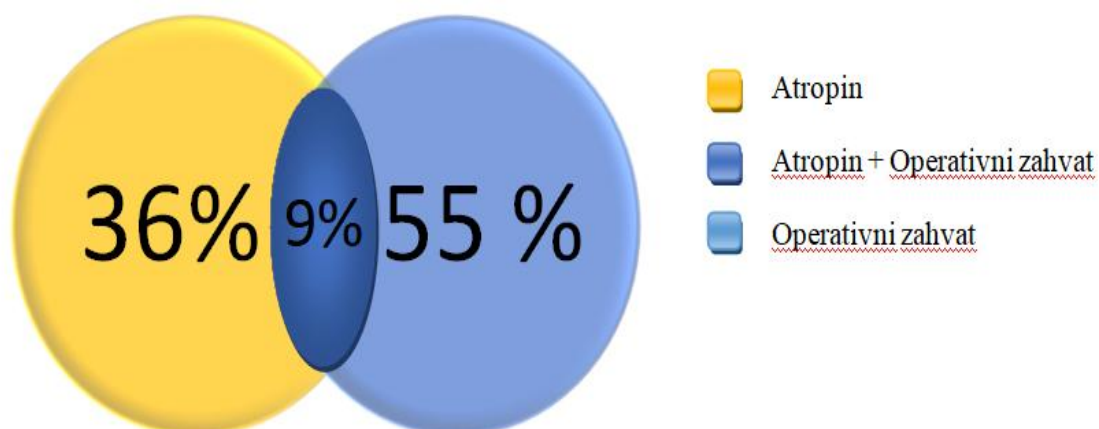
Od ukupnog broja ispitanika, kod 64 (64%) je urađena hirurška intervencija. Kod 4 ispitanika (6,3%; $p<0.01$) su zabeležene komplikacije. Dva pacijenta (3,2%) su imala infekciju operativne rane, a 2 (3,2%) prolongirano povraćanje nakon piloromiotomije (Tabela 23).

Tabela 23 . Postoperativne komplikacije

	n	%
Komplikacije	4	6.3
Infekcija rane	2	3,2
Insuf. piloromiotomija	2	3,2
Ukupno	64	100.0

4.11. Dužina hospitalizacije ispitanika

Prosečna dužina hospitalizacije u seriji ispitanika obuhvaćenih ovim radom (tabela 24, grafikon 7), iznosila je 9,1 dana. Medijana broja dana hospitalizacije kod ispitanika kod kojih je korišćen atropin kao vid terapije iznosila je 10.2 (opseg 4.0 – 22.0) dana, dok je kod ispitanika kod kojih je primenjen operativni zahvat mediana iznosila 6.0 (opseg 3.0 – 25.0) dana. Kod ispitanika kod kojih je započet konzervativni tretman, a zbog neadekvatnog odgovora urađena konverzija u hiruršku intervenciju, očekivano je ostvaren najveći broj bolničkih dana i kod njih je hospitalizacija trajala prosečno $13 \pm 1,9$ dana. Ispitanici koji su lečeni medikamentozno, statistički značajno duže su hospitalizovani ($p < 0.001$).



Grafikon 7. Broj pacijenata na osnovu načina lečenja

Tabela 24. Broj bolničkih dana lečenih od HSP

Broj dana hospitalizacije	n	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Atropin	36	10.2	4.9	10.0	4.0	22.0	<0.001
Atropin + Operativni zahvat	9	13.0	1.9	12.0	11.0	17.0	
Operativni zahvat	55	7.8	4.5	6.0	3.0	25.0	
Ukupno	100	9.1	4.8	7.5	3.0	25.0	

Analizirana je i telesna masa ispitanika na otpustu iz bolnice. Nije primećena statistički značajna razlika u telesnoj masi između ispitanika lečenih medikamentozno i operisanih ($p = 0,081$). Prosečna telesna masa na otpustu, kod ispitanika lečenih atropinom iznosila je 4.0 ± 0.7 kg (opseg 2,0 – 5,8), dok je prosečna telesna masa na otpustu kod ispitanika kod kojih je primenjen operativni zahvat 4.3 ± 0.8 kg (opseg 2,6 – 5,8), što je prikazano tabelom 25.

Tabela 25. Telesna masa ispitanika na otpustu (u kilogramima)

Telesna masa na otpustu (kg)	n	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Atropin	45	4.0	0.7	3.9	2.0	5.8	0,081
Operativni zahvat	55	4.3	0.8	4.2	2.6	5.8	
Ukupno	100	4.2	0.8	4.2	2.0	5.8	

Svi pacijenti lečeni medikamentozno, otpušteni su iz bolnice sa preporučenom dozom atropina. Kontrole su rađene u intervalima od 7 dana, a prosečna dužina trajanja lečenja atropinom nakon otpusta, iznosila 14,03 dana. Ova je vrednost određena na osnovu podataka za 31 pacijenta. Pet pacijenata iz grupe konzervativno lečenih nije dolazilo na dalje kontrole.

Tokom trajanja studije, štetni efekti peroralno ordiniranog atropina nisu zabeleženi.

Smrtnih ishoda u ovoj seriji ispitanika nije bilo, niti recidiva HSP.

5. DISKUSIJA

Hipertrofična stenoza pilorusa je najčešći razlog intestinalne opstrukcije kod novorođenog deteta i mladog odojčeta, zbog čega je veoma značajan patološki supstrat u pedijatrijskoj hirurgiji (239). Do kraja 19. veka, HSP je entitet sa definicijom opisnog karaktera, nepoznate etiologije, svrstana u grupu najfatalnijih bolesti detinjstva. Početak 20. veka, obeležio je revolucionarni pomak u lečenju ovih pacijenata i Ramstedtova ekstramukozna piloromiotomija vrlo brzo postaje zlatni standard u lečenju pacijenata sa stenozom pilorusa. Zapis W. Potts iz davne 1960. godine: "Operacija stenozе pilorusa je najdelotvornija procedura u pedijatrijskoj hirurgiji uopšte. Bolesna beba povraća svu hranu, majka je uznemirena, izvodi se jednostavna operacija, beba počinje da napreduje, a majka je srećna", koji često se citira u aktuelnoj literaturi (155), govori jasno o značaju procedure, koja je smrtonosnu dijagnozu pretvorila u lako rešivo stanje, sa mortalitetom ispod 1%. Za razliku od većine drugih hirurških tehnika, koje su vremenom modifikovane radi postizanja boljih rezultata, ona se nepromenjena izvodi već više od 100 godina, zbog čega se smatra „najuspešnijom operacijom ikada opisanom“ (240) ili „modernim medicinskim čudom“ (241)

Više od pola veka nakon što je inaugurisana efikasna hirurška tehnika za lečenje pacijenata sa hipertrofičnom stenozom pilorusa, ultrasonografija je ustanovljena kao dijagnostička metoda izbora za HSP, a izlaganje dece zračenju radi postavljanja ove dijagnoze, smatra se nepotrebnim. Da stenoza pilorusa nije kongenitalnog porekla već stečeno stanje koje ima svoju evoluciju i dinamiku, dokazano je serijom od 1400 novorođene dece, kojima je po rođenju urađen ultrazvučni pregled trbuha i merene dimenzije pilorusa. Ni jedno od pregledane dece nije imalo znake HSP na rođenju, a pojavili su se kod devetoro dece nakon par nedelja života (242). Etiološki faktor koji dovodi do hipertrofije samo cirkularnog mišićnog sloja pilorusa nepoznat je još uvek. Aktuelna literatura obiluje teorijama koje pokušavaju da daju odgovor na mnogobrojna pitanja vezana za HSP, ali se ni jednom od postojećih ne može istovremeno objasniti i razvoj hipertrofije i značajno veća učestalost kod dečaka i pojava bolesti u tipičnoj uzrasnoj grupi. Bez obzira na aktuelnost tvrdnje o multifaktorijalnom uzroku, jedino hipoteza o prolongiranom pilorospozmu, odnosno hipertrofiji nastaloj usled radnog angažovanja mišića, nikada nije opovrgnuta. A na toj hipotezi se zasniva medikamentozno lečenje HSP. Hipoteza da prolongirani spazam vodi pilorus u hipertrofiju, osnov je konzervativnog, medikamentoznog ili nehirurškog tretmana i

istorijski gledano, primenjivani su razni modeli tog načina lečenja, a traganje za optimalnim, aktuelno je i danas.

Stopa učestalosti izražava se brojem slučajeva na hiljadu živorođene dece, a u literaturi je raspon u kome se incidenca HSP prikazuje od 1,5 – 4/1000 (111). Taj broj se uglavnom odnosio na zemlje zapadne Evrope i severnu Ameriku, pri čemu se dosta ujednačenim održavao do devedesetih godina prošlog veka, a nakon toga se sporadično pojavljuju radovi koji prikazuju drugačiji trend. Tako američka studija koju je objavio Safford sa saradnicima, obrađuje podatke preko 11 000 ispitanika lečenih od 1994. – 2000. godine sa incidencom od 8,3 – 12/1000, koja je skoro duplo veća od dobijene u prethodnom periodu, a bez primećenog uticaja sezonske varijacije (243). To nije usamljen slučaj i pregledom literature se mogu naći variranja kako u različitim vremenskim razdobljima, tako i regionalna. U Švedskoj je aktuelan pad incidence gledano na nivou cele države, a održava se tri puta veća učestalost u južnom nego u njenom severnom delu između kojih je razlika samo u klimatskim uslovima. To ukazuje na moguć uticaj spoljašnjeg faktora na pojavu HSP, ali jasnih dokaza nema (244). Incidenca HSP među decom negroidne i mongoloidne rase je znatno niža, za šta takođe ne postoji precizno objašnjenje. Obradujući podatke pacijenata lečenih samo u jednoj ustanovi u glavnom gradu Saudijske Arabije u 18-ogodišnjem periodu (nemaju podatke za celu zemlju), Al-Ghazwany i sar. dobijaju incidencu od 0,14/1000 (245). Incidenca HSP na Tajvanu, zemlji pretežno kineske etničke zajednice, sagledana u desetogodišnjem periodu je 0,39/1000, što je takođe značajno niže nego u zemljama zapadnog sveta. U našoj zemlji nema podataka o stvarnoj incidenci hipertrofične stenoze pilorusa, a godišnje se u UDK prosečno leči deset pacijenata sa dijagnozom HSP.

Najranije uočen i najkonzistentniji epidemiološki faktor je značajno veća učestalost HSP kod dečaka, a šta je razlog tome, još uvek je najjasno. Dostupna literatura obiluje raznovrsnim podacima, a najčešće se navodi verovatnoća za razvoj bolesti kod dece muškog pola od 4 – 5 puta veća nego kod devojčica (246). Slične podatke iznose i Liao i sar. (4:1), nešto veću učestalost našli su i Kumar i sar. u svojoj seriji (5,25:1), dok je među pacijentima Wilkinsona i sar. bilo čak 9 puta više pacijenata muškog pola (118,247,248). I u našoj seriji ispitanika dobijeni su podaci uporedivi sa postojećim u aktuelnoj literaturi, 79% ispitanika je bilo muškog pola, 21% ženskog, što je u konačnom odnosu 3,8:1.

Uzrast pedijatrijskog pacijenta u trenutku pojave određenih simptoma je bitan podatak za diferencijalnu dijagnozu i usmeravanje daljih ispitivanja do konačne dijagnoze.

Tako se na primer, kod deteta uzrasta 2 godine koje učestalo povraća, neće razmatrati HSP kao opcija koja diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir. Kako se većina epidemioloških podataka tradicionalno citira iz evidencionih baza sa već zastarelim podacima, ili su to pojedinačna institucionalna iskustva, nailazi se na različita odstupanja, u zavisnosti od entiteta o kome je reč. Kada se govori o stenozu pilorusa, u aktuelnoj literaturi nema značajnijih odstupanja i uzrast između 3. i 12. nedelje života se pominje kao najčešći, pri čemu je najveća učestalost u 5. nedelji života (249). Velikom nacionalnom studijom u Sjedinjenim Američkim Državama, Aboagye i sar. registruju vrhunac učestalosti pojave simptoma kod dece u petoj nedelji života, do kada je bolest razvilo više od polovine pacijenata, dok je kod 97,5% ispitanika, dijagnoza postavljena pre navršene osme nedelje života. Slični podaci se mogu naći u literaturi objavljivanoj u rasponu od 20 godina (182,249,250). Podaci dobijeni u našoj studiji, odgovaraju postojećim u aktuelnoj literaturi: najviše pacijenata hospitalizovano je u četvrtoj nedelji života (29%), a 21 pacijent (21%) u petoj nedelji života, što je 50% ukupnog broja ispitanika obrađenih ovom studijom.

Pojava simptoma i prezentacija bolesti u prve dve nedelje života je jako retka, po literaturi svega 2%, a u našoj seriji je zabeležena samo kod jednog ispitanika (1%), što nije značajno odstupanje. Dijagnoza je kod našeg pacijenta postavljena ultrazvučnim pregledom, a dimenzije pilorusa su imale vrednosti tipične za hipertrofičnu stenozu pilorusa, mada se u literaturi često nailazi na podatak o netipičnom ultrazvučnom nalazu kod rane prezentacije bolesti. Zbog toga Leaphart i sar. smatraju, da se kod pacijenata kojima su se simptomi razvili ranije i dimenzije pilorusa manje od ustanovljenih dobijene ultrazvučnim merenjem, treba prihvatiti kao pozitivan nalaz. Podatak koji takođe iznose je prevalenca od 32% pozitivne porodične anamneze za HSP među decom mlađom od 21 dan, naspram svega 8% kolika je kod tipične uzrasne grupe (93). Ali i Haddad svom pacijentu sa simptomima u prvom danu života, dijagnozu postavljaju kontrastnim snimanjem, ne očekujući pozitivan ultrazvučni nalaz i da je stenozu pilorusa uzrok njegovom povraćanju (251). Demian i sar. u svojoj seriji nalaze 6% pacijenata sa HSP mlađih od 2 nedelje, od kojih je 1/3 takođe dijagnostikovana kontrastnim snimanjem zbog dvosmislenog prethodno urađenog ultrazvučnog nalaza, ali i ne očekujući da se radi o HSP kod deteta tog uzrasta (92).

Nešto veći procenat dece simptome razvije do kraja treće nedelje, oko 19% (95). Huang i sar. u seriji od 214 ispitanika beleže 8,4% ispitanika kojima su se simptomi pojavili do kraja treće nedelje života. Osim duže hospitalizacije, beleže i kraći vremenski okvir dijagnoze, što predstavlja vremenski period od pojave prvih simptoma do postavljanja

dijagnoze (252). U našem radu, do kraja treće nedelje života simptome je razvilo 13 (13%) pacijenata, ali nismo dobili podatke koji ukazuju na kraće trajanje simptoma i dužu hospitalizaciju kod ovih ispitanika.

Hipertrofična stenoza pilorusa se u prošlom veku vrlo retko mogla videti među prevremeno rođenom decom, dok unapređenje rada u jedinicama neonatalne intenzivne nege nije podiglo procenat preživljavanja prematurusa, pa prematuritet čak postaje faktor rizika za razvoj stenoze pilorusa. Podaci o učestalosti HSP kod prematurusa su raznovrsni i kreću se u rasponu od 7 – 19% (99,253). Ono što je najpre primećeno a ubrzo postalo karakteristično, je da se simptomi HSP kod njih javljaju u kasnijoj hronološkoj dobi i da je primenljiv sistem: nedelju dana raniji porođaj - nedelju dana odložena prezentacija bolesti (246). U našoj seriji je jedan pacijent (1%) rođen u 31. gestacijskoj nedelji, što je manje u odnosu na navedene podatke iz aktuelne literature. Hospitalizovan je u 41. danu, pred kraj 6. nedelje života, što potvrđuje tvrdnju o kasnijoj hronološkoj dobi u kojoj se pojavljuju simptomi HSP kod prematurusa. Često je atipična klinička slika praćena i neubedljivim ultrazvučnim nalazom, što uslovljava i dodatnu dijagnostiku kako bi se potvrdila opstrukcija na nivou pilorusa (254). U već pomenutoj seriji od 214 pacijenata Huanga i sar., 18 ispitanika (8,4%) je prevremeno rođeno, a zbog izostanka tipičnih simptoma za HSP, kod više od 35% je rađeno kontrastno snimanje, radi potvrde dijagnoze. Pretpostavlja se, da je nezrelost gastrointestinalnog trakta uzrok kasnijem razvoju evidentne hipertrofije pilorusa i odloženoj pojavi simptoma bolesti kod prevremeno rođene dece (252). Prevremeno rođenom pacijentu iz naše serije, dijagnoza je postavljena ultrazvučnim pregledom i imao je dimenzije pilorusa koje odgovaraju hipertrofičnoj stenozi pilorusa: debljina pilorusnog mišića 5mm i dužina pilorusa 20mm.

Porođajna telesna masa se nije pokazala kao faktor rizika za razvoj HSP, zbog čega su i raznovrsni podaci koji se mogu naći u literaturi. Tako Czeizel i sar, u seriji od 159 ispitanika operisanih zbog HSP nalaze njenu značajno veću učestalost kod dece čija je telesna masa na rođenju bila veća od 3,5 kg, a posebno kod težih od 4 kg, pri čemu gestacijska starost nije imala uticaja (255). Schechter i sar. analizom baze podataka živorođenih u petogodišnjem periodu u Kaliforniji, nalaze oko dve hiljade pacijenata sa HSP kod kojih nije registrovana povezanost između telesne mase na rođenju i HSP (250). U studiji Walker i sar. od 52 ispitanika, veća je učestalost HSP među decom sa porođajnom masom ispod 3,5 kg (3,2 kg, SD ± 667 grama) u odnosu na kontrolnu grupu prosečne težine 3,5 kg, standardna devijacija 490 grama (256). U seriji Wanga i sar. hipertrofična stenoza

pilorusa registrovana je sa nešto većom učestalošću među ispitanicima sa porođajnom telesnom masom između 2,5 i 2,9 kg u poređenju sa kontrolnom grupom porođajne telesne mase između 3 i 3,5 kg, a njena učestalost je bila niska među decom koja su na rođenju bila teža od 4 kg (257). U našem radu, prosečna porođajna masa ispitanika iznosila je 3,4 kg, 50% ispitanika bilo je na rođenju teže od 3,5 kg, dok je 13% pacijenata rođeno teže od 4kg. Hipertrofična stenoza pilorusa je bila čeća među ispitanicima sa porođajnom telesnom masom većom od 3,5 kg.

Hipertrofična stenoza pilorusa je ultrazvučno prvi put dijagnostikovana krajem sedamdesetih godina prošlog veka, što je vremenom skoro u potpunosti potisnulo kontrastna snimanja i ultrasonografija je postala metoda izbora za dijagnostiku hipertrofične stenozе pilorusa (258). Pošteda dece od jonizujućeg zračenja je apsolutan napredak i praktično je neprihvatljivo koristiti kontrastno snimanje za dijagnostiku HSP u eri ultrasonografije visoke rezolucije, mada je pored tehničkih mogućnosti, za postizanje optimalnih rezultata neophodan i vešt i iskusan radiolog. Druga dijagnostička metoda koju je ultrasonografija takođe potisnula je klinički pregled i palpacija „olive“ (133). U našoj studiji nije bilo pacijenata kojima je dijagnoza postavljena palpacijom pilorusnog tumora. Kod svih ispitanika dijagnoza je postavljena ultrazvučnim pregledom uz 100% pouzdanost, odnosno bez lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, a kontrastno snimanje za postavljanje dijagnoze nismo koristili.

Dimenzije pilorusa definisane kao pozitivan nalaz za dijagnozu HSP koje se mogu naći u literaturi, variraju između 2,5 - 4,5 mm za debljinu mišića i od 14 – 19 mm za ukupnu dužinu pilorusa (259), mada su najčešće korišćene vrednosti $\geq 3 - 4$ mm uz dužinu pilorusa od 15 mm. Definisane patoloških dimenzija usledilo je nakon određivanja normalnih dimenzija pilorusa za uzrast deteta, oko čega još uvek ima podeljenih mišljenja. Tako se debljina pilorusnog mišića od 2 - 3mm po Swischuku i sar. ne može uvek prihvatiti kao normalan nalaz jer tu dimenziju može dati tangencijalna slika pilorusa, što je jedna od zamki ultrazvučnog pregleda. Oni su kod nekoliko svojih pacijenata, nalaz debljine pilorusnog mišića od 2 - 3mm našli kao patološki (260). Kokhanov i sar. i Chan i sar. takođe nalaze normalne dimenzije pilorusa kod pojedinih svojih pacijenata sa simptomima hipertrofične stenozе pilorusa, pri čemu su to uglavnom novorođenčad sa ranijom pojavom simptoma bolesti od uobičajene (95,261).

U našoj studiji, prosečna debljina pilorusnog mišića ispitanika iznosila je 4,4 mm, a prosečna dužina pilorusa bila je 18 mm. Najniže zabeležene dimenzije pilorusa bile su 2,5mm x 12 mm kod pacijenta koji je hospitalizovan u 19. danu života, kod koga je povraćanje počelo 7 dana pre dolaska u bolnicu i čija je telesna masa na prijemu bila manja od porođajne. Ponovljenim ultrazvučnim pregledom, dobijene su iste dimenzije, što je uz sliku potpune neprohodnosti pilorusnog kanala, bilo indikacija za hirurško lečenje, bez obzira na pomenute dimenzije pilorusa. Izlečenje pacijenta piloromiotomijom bilo je potpuno, što potvrđuje mogućnost razvoja kliničke slike HSP i sa dimenzijama pilorusa koje su u opsegu normale. Najveće zabeležene dimenzije pilorusa u našoj seriji ispitanika bile su 21 x 6 i 22 x 7 milimetara. Oba pacijenta su jasne simptome bolesti razvila tek početkom trećeg meseca života, uz anamnestički podatak o dugotrajnom, povremenom povraćanju. Verovatno je delimična prohodnost pilorusa bila dugo očuvana i obezbeđivala dobro napredovanje dece (TMP > 5kg), za koje vreme je stepen hipertrofije postao značajan.

Kod jednog od naših pacijenata, iz grupe kod kojih je inicijalno pokušao konzervativni tretman, ultrazvučno dobijene dimenzije pilorusa, pokazivale su asimetričnu hipertrofiju. Debljina pilorusnog mišića iznosila je 3mm, ali je u srednjoj trećini mišićni zid bio debljine 5mm. Odgovor na konzervativni tretman bio je neadekvatan, te je indikovano operativno lečenje. Intraoperativni nalaz tumorozne promene u samom mišiću, objasnio je asimetriju mišića prikazanu na ultrazvučnom pregledu. Promena je uklonjena u celini, piloromiotomija urađena na uobičajen način, nakon čega je usledio brz oporavak deteta. Histopatološki pregled preparata, pokazao je da se radilo o ektopičnom pankreasu. Ektopični pankreas je po definiciji, tkivo pankreasa smešteno van njegove normalne lokalizacije, sa kojom nema ni anatomsku ni vaskularnu komunikaciju, a može se naći bilo gde, u abdomenu, medijastinumu, plućima (262). Kod dece je uglavnom uzgredan nalaz prilikom abdominalnih operacija, identifikuje se sa učestalošću od oko 0,4%, a sa najčešćom lokalizacijom na želucu i duodenumu (263). Može biti uzrok bolovima u truhu, krvarenju u digestivnom traktu, ali nema podataka da li je ektopični pankreas prekancerska lezija, pa nema ni generalno prihvaćenog, optimalnog načina lečenja. Asimptomatske lezije je najbolje samo pratiti, a koju hiruršku proceduru odabrati kada ta promena daje probleme, ostaje pitanje. Naš pacijent, kao i pacijent Kima i sar. (264), imao je ektopični pankreas udružen sa HSP. Opstrukciju izlaznog trakta želuca zahteva hirurško lečenje, ali ozbiljnije resekcione procedure, u uzrasnoj grupi kada je lečen naš pacijent apsolutno nisu indikovane. Da li će

parcijalna ekscizija pilorusnog mišića imati nekih reperkusija na funkciju pilorusa u kasnijem životu, otvoreno je pitanje, za sada bez odgovora u aktuelnoj literaturi.

Da li uzrast pacijenta i njegova telesna masa na prijemu imaju uticaj na dimenzije pilorusa dobijene ultrazvučnim merenjem, kontroverzno je pitanje (265).

Kako bismo analizirali uticaj uzrasta i telesne mase ispitanika na prijemu, na dimenzije pilorusa, podelili smo ih po grupama. Dobili smo tri grupe napravljene na osnovu uzrasta (do 3, od 3 - 6 i preko šest nedelja života) i takođe tri grupe, uzimajući u obzir telesnu masu ispitanika u trenutku prijema u bolnicu (do 3,5 kg, od 3,6 – 4,5 kg i preko 4,5 kg). Debljina mišićnog zida pilorusa bila je statistički značajno manja u grupi ispitanika uzrasta do 3 nedelje života ($p=0,001$) u odnosu na starije. I dužina pilorusa je bila veća kod starijih ispitanika, ali ta vrednost nije bila statistički značajna ($p=0,169$).

Grupa ispitanika telesne mase do 3,5 kg (24%) imala je debljinu mišićnog zida $4,3 \pm 0,7$ mm, a dužina pilorusa je prosečno iznosila $17,7 \pm 2,6$ mm. Najveći broj pacijenata iz naše serije (49%) pripadao je grupi sa težinom od 3,5 - 4,5 kg, a preko 4,5 kg na prijemu imalo 27% bolesnika i kod njih su zabeležene veće dimenzije pilorusa, sa rezultatom na granici statističke značajnosti ($p=0,052$). Dobijeni podaci pokazuju da mlađa deca i deca manje telesne mase imaju i manje dimenzije pilorusa, što je uporedivo sa podacima iz literature. Polazeći od iste pretpostavke, Dias i sar. smatraju da se ultrazvučni pregled mora izvoditi sistematično kako bi se registrovao pilorospazam i relaksacija pilorusa ukoliko je ima (što indirektno ukazuje na HSP) i naglašava da dobijene vrednosti treba razmatrati u korelaciji sa uzrastom pacijenta (143). Dobijene granične vrednosti, ukoliko perzistira povraćanje, razlog su za ponavljane ultrazvučne preglede radi praćenja napredovanja hipertrofije (266). U seriji Houbena i sar. pilorus malih dimenzija imaju pacijenti prosečnog uzrasta od 3 nedelje, dok je srednji i veliki pilorus karakterističan za decu uzrasta 4 i 5 nedelja života, pri čemu ne navode numeričke vrednosti dimenzija pilorusa, na osnovu kojih su napravili klasifikaciju (267). Direktnu povezanost između uzrasta, težine ispitanika i debljine pilorusnog mišića nalaze i Said sa sar. u studiji od preko 1000 pacijenata, uz objašnjenje da je HSP kod mlađe dece u početnoj fazi (268), da ima svoju evoluciju, a koliko će ona trajati dok se ne pojave radiološki znaci hipertrofije, ne može se proceniti. Kofoed i sar. tu povezanost ne pronalaze, ali u njihovoj analizi nije posebno izdvojena grupa mlađih pacijenata (269). U grupi od 45 ispitanika, Lamki i sar. nalaze značajno manju debljinu pilorusnog mišića kod pacijenata mlađih od 30 dana, takođe bez bitnog uticaja uzrasta na dužinu pilorusa (270). Nasuprot

njima, Haider i sar. u seriji od 174 ispitanika imaju 16% pacijenta rođenih pre termina, gde nalaze značajnu vezu između telesne mase i dužine pilorusa u smislu porasta dužine pilorusa prosečno za 1,13 mm na priraštaj u težini od 1kg. Porast broja prevremeno rođene dece, generalno bi mogao uticati i na veći broj pacijenata sa HSP iz te grupe, a ne mogu se očekivati iste dimenzije pilorusa kao kod terminske dece (100). I Ayaz i sar. nalaze pozitivnu korelaciju između uzrasta pacijenta i debljine pilorusnog mišića, a kako bi izbegli lažno negativne rezultate, pri ultrazvučnom pregledu kombinuju numeričke vrednosti sa trenutnim funkcionalnim nalazom, odnosno prohodnošću kroz pilorus (265).

Da bi se postavila dijagnoza HSP kod pacijenata mlađih od dve nedelje života, Demian i sar. smatraju da je neophodan „ultrasonografski trijas“ koji podrazumeva: debljinu pilorusnog mišića $\geq 2,5\text{mm}$, dužinu pilorus $\geq 14\text{mm}$ i neprolazak gastričnog sadržaja iz želuca kroz pilorus (92), dok Riccabona i sar. pored odgovarajućih dimenzija, prisustvo i minimalne prohodnosti kroz pilorusni kanal koriste kao ulazni kriterijum pri selekciji pacijenata za konzervativni tretman (271). U seriji od 304 ispitanika, Iqbal i sar. nalaze pozitivnu korelaciju između uzrasta i telesne težine sa debljinom pilorusnog mišića i između uzrasta i dužine pilorusa kod dece sa HSP, a kod onih koji nemaju stenozu pilorusa, jača negativna korelacija postoji između uzrasta i debljine mišića. Potvrđuju takođe i pouzdanost i visoku stopu senzitivnosti i specifičnosti ultrasonografije pri dijagnostici hipertrofične stenozе pilorusa: za debljinu mišića pilorusa $\geq 3\text{mm}$, 100% senzitivnost i 99% specifičnost, a za dužinu pilorusa $\geq 15\text{mm}$, 100% senzitivnost i 97% specifičnost (272).

Duže trajanje simptoma bolesti direktno utiče na debljinu pilorusnog mišića, jer uporno povraćanje radno angažuje pilorus, pa je njegov odgovor progresivna hipertrofija mišića. Povraćanje kao posledica opstrukcije izlaznog dela želuca kod dece sa HSP dovodi do dehidriranosti i elektrolitnog disbalansa po tipu metaboličke alkalozе, do koje direktno vode dva nezavisna procesa: gubitak kiseline i retencija bikarbonata, a čiji je stepen težine u direktnoj korelaciji sa dužinom trajanja simptoma (118). AlMaramhy nalazi da trajanje simptoma duže od sedam dana značajno utiče na debljinu mišića, zbog čega se intenzivira povraćanje i produbljuje alkalozа (122). Za razliku od njega, Al-Jazaeri i sar. ne nalaze značajnu vezu između dužine trajanja simptoma i težine elektrolitnih poremećaja, intraoperativnog nalaza i kasnijeg oporavka, bez obzira na veoma dugo prosečno trajanje simptoma, koje je u njihovoj seriji od 47 pacijenata iznosilo 16 dana. Kod 23,4% ispitanika, dijagnozu su postavili kontrastnim snimanjem, zbog čega u studiji nema podataka o

dimenzijuma pilorusa, a zaključuju da stepen opstrukcije a ne dužina trajanja simptoma, određuje težinu kliničke slike stenoze (273). U jednoj studiji iz južne Kine analizom podataka 316 pacijenata, autori prikazuju prosečno trajanje dužine simptoma od čak 25 dana. Odloženo postavljanje dijagnoze smatraju posledicom niske incidence HSP u toj zemlji ali i manjim stepenom zabrinutosti roditelja, koji povraćanje kod novorođenčadi smatraju uobičajenom pojavom (274). Podelom ispitanika u dve grupe, sa dužinom trajanja simptoma do i preko 10 dana, dobili su sledeće rezultate: debljina pilorusnog mišića bila je značajno manja u grupi sa kraćim trajanjem simptoma (5 : 5,6 mm, $p = 0.001$), uz takođe značajno niže vrednosti serumskog kalijuma (4,1 : 3,6, $p < 0.0001$), hlorida (93.9 : 86.7, $p = 0.000158$) i bikarbonata (26.8 : 35, $p < 0.0001$), i potvrdili uticaj dužine trajanja simptoma i na debljinu pilorusnog mišića i na stepen elektolitniih poremećaja. Slične rezultate i potvrdu uticaja dužine trajanja simptoma na debljinu mišića pilorusa i elektrolitni disbalans, objavile su i njihove kolege iz severnog dela zemlje na seriji od 304 ispitanika, sa prosečnom dužinom trajanja simptoma od 14 dana (275).

U našoj sutudiji je prosečna dužina trajanja simptoma bolesti iznosila 4,8 dana, a prosečna debljina pilorusnog mišića bila je 4,4 mm. Podelom ispitanika u dve grupe, sa trajanjem simptomom do 4 i više od 4 dana, nismo našli statistički značajnu razliku u debljini pilorusnog mišića ($4,3 \pm 0,5 : 4,4 \pm 0,8$, $p=0,782$). U obe prethodno navedene serije, prosečno trajanje simptoma bolesti bilo je značajno duže nego u našoj, što je verovatan razlog drugačijim rezultatima.

U savremenoj literaturi se može primetiti trend skraćjenja vremenske distance od početka pojave simptoma do postavljanje dijagnoze HSP, što smanjuje procenat dece sa teškom alkalozom, a posledično i broj komplikacija i dužinu hospitalizacije. Acker i sar. u svom radu porede rezultate iz dva vremenska perioda (distanca od 10 godina) i ne nalaze značajnu razliku u prosečnom trajanju simptoma bolesti koje iznosi oko 5,5 dana, ali je manji procenat onih koji dolaze na prvi pregled nakon 7 dana od početka bolesti (oko 27%). Sa težom metaboličkom alkalozom imali su 2,3% pacijenata, što je uz ranu ultrazvučnu dijagnostiku, operaciju na dan prijema u bolnicu i otpust prvi postoperativni dan, uticalo na značajno skraćjenje dužine hospitalizacije (276). Sličnu analizu sprovode Vinycomb i sar. u svom istraživanju, mada bez procene prosečne dužine trajanja simptoma. Ne nalaze značajne promene u incidenci alkaloze, a ozbiljnih poremećaja, koji značajno odlažu hiruršku intervenciju zbog neophodne prethodne korekcije takođe nemaju u svojoj seriji (277).

U našoj studiji, metaboličku alkalozu imalo je 18% pacijenata i nije bilo slučajeva sa teškim elektrolitnim poremećajima koji se nisu mogli iskorigovati u prvih 24 časa nakon prijema u bolnicu. Analizom podataka nismo potvrdili značajan uticaj dužine trajanja simptoma na stepen elektrolitnog poremećaja, a moguća su dva razloga: kratko prosečno trajanje simptoma bolesti pre postavljanja dijagnoze ili zato što veću odgovornost za elektrolitni disbalans ima stepena opstrukcije pilorusnog kanala nego dužina trajanja simptoma. Taylor i sar. u svojoj seriji navode istu prosečnu dužinu trajanja simptoma kao u našoj i takođe zaključuju da je ona razlog smanjenom ukupnom broju pacijenata sa elektrolitnim abnormalnostima i potpunom izostanku teških elektrolitnih poremećaja (103). Značajno manji broj dece sa metaboličkom alkalozom prikazuju i Poon i sar. u svojoj seriji, smatrajući da je razlog ultrazvučna dijagnostika u hitnim službama i brzo postavljanje dijagnoze. Po njihovom mišljenju, dolazak u hiruršku ambulanta pacijenta sa tipičnom kliničkom slikom, indikacija je za ultrasonografiju, nakon koje će uslediti hospitalizacija jedino ukoliko se potvrdi HSP, što utiče na skraćanje hospitalizacije, smanjenje komplikacija i veću ekonomsku isplativost lečenja (278).

Rezultati koje smo dobili našom studijom pokazuju da težina kliničke slike kod HSP nije u direktnoj korelaciji sa dimenzijama pilorusa kao ni sa dužinom trajanja simptoma i uporedivi su sa postojećim u literaturi. Objašnjenje je u širini pilorusnog kanala, čija je i minimalna prohodnost dovoljna da spreči značajan gubitak elektrolita, ali samim tim odloži postavljanje dijagnoze (102,279,280). Ostaje nejasno, zašto će neko razviti potpunu opstrukciju za kratko vreme, a neko i posle mesec dana povraćanja slabijeg intenziteta ima lakši oblik stenoze bez obzira na dimenzije pilorusa.

Kada za lečenje neke bolesti pored standardne hirurške terapije postoji i nehirurška alternativa, roditelji malih pacijenata najčešće insistiraju na pokušaju da se izbegne hirurška intervencija (281). Zato ne iznenađuje podatak, da su svi roditelji pacijenata iz naše studije kojima je predložena mogućnost i konzervativnog tretmana, odlučili da se najpre pokuša sa neoperativnom metodom bez obzira na mogućnost dužeg trajanja lečenja. Ali, izostanak brzog dejstva leka i perzistiranje simptoma, dovelo je često do toga da nakon dva dana promene mišljenje i insistiraju na hirurškoj intervenciji.

Tretman atropin-sulfatom je jedini prihvaćeni neoperativni način lečenja hipertrofične stenoze pilorusa. Atropin je parasimpatolitik, kompetitivni, reverzibilni antagonist muskarinskih acetilholinskih receptora koji inhibiše peristaltičke talase i

redukuje muskularni spazam. Takođe je inhibitor hranom indukovane gastrične sekrecije, koja je takođe pod kontrolom holineričke inervacije (282). Primena atropina u lečenju HSP, bazirana je na pretpostavci da je izolovana pseudo-opstrukcija na nivou pilorusa uzrokovana motornom abnormalnošću gastroduodenalnog spoja i učestalim mišićnim kontrakcijama usled hiperaciditeta, koje kao krajnji ishod daju hipertrofiju pilorusnog mišića (182). Poslednjih nekoliko decenija ponovo se preispituje efikasnost medikamentoznog tretmana, pa aktuelna literatura obiluje radovima na ovu temu.

Nakon vremenske pauze u kojoj je medikamentozni način lečenja bio potpuno napušten, 1996. godine Nagita i sar. objavljuju rad sa rezultatom od 91% uspešnog izlečenja atropinom kod pacijenata sa HSP, uz prosečnu dužinu hospitalizacije od 5,1 dana. Lek su inicijalno ordinirali intravenski (iv), do prestanka povraćanja, nakon čega se prelazilo na per os administraciju leka, sa dozom koja je bila duplo veća od primenjene iv, smatrajući da je suština uspeha u načinu administracije leka i njegovom pravilnom doziranju, a da je osnovni razlog neuspelom medikamentoznom tretmanu, pogrešno određena doza leka (215). Prikazan rezultat je verovatno bio podstrek i drugim autorima, tako da se ubzo pojavljuju nove publikacije, sa izmenama u režimu administracije leka, pri čemu su i procenti uspešnog izlečenja varijabilni. Zbog moguće pojave štetnih efekata intravenski ordiniranog atropina, kao što su tahikardija, crvenilo lista, suvoća usta, Yamataka i sar. testiraju efikasnost peroralne terapije i prijavljuju rezultat od 78,6% uspešnog izlečenja, koji smatraju dovoljnom osnovom za dalja istraživanja (150). Riccabona i sar. takođe ispituju efekat peroralno ordiniranog leka, pri čemu je svega 32% od ukupnog broja ispitanika imalo pozitivan odgovor na atropin. Iako u grupi pacijenata mlađih od prosečnog uzrasta od 6 nedelja i kod pacijenata sa manjim dimenzijama pilorusa, potrebu za hirurzijom nije imalo 77% ispitanika, ne smatraju atropinsku terapiju validnom alternativom piloromiotomiji (271). Iste godine, Singh i sar. atropinom uspešno leče 96% svojih pacijenata, kombinacijom iv i per os administracije leka, smatrajući medikamentozni tretman efektivnom i bezbednom metodom lečenja HSP (283). Istog je mišljenja su i Huang i sar., koji konzervativnim metodom lečenja imaju uspeh kod svih 100% ispitanika, ali se ne može zanemariti činjenica, da je navedeni rezultat dobijen na seriji od svega 5 pacijenata (284). Sretenović i sar. 2004. i Lukač i sar. 2013. godine primenjuju gotovo isti režim ordiniranja leka kao i Yamataka sa približno istim procentom uspeha (75 – 81% : 78,6%), ali uz prosečno kraće trajanje hospitalizacije u prvoj seriji (285,286). Kawahara i sar. u svojoj seriji ispitanika imaju 86% uspešno izlečenih atropinom, uz prosečno trajanje hospitalizacije od 13 dana. Ordiniraju ga

intravenski u dozi za koju su, u par godina ranije objavljenom radu (220) manometrijski dokazali da prekida kontrakcije pilorusnog mišića karakteristične za HSP (287). Takeuchi i sar. imaju seriju od 180 pacijenata sa HSP, od kojih je gotovo 80% lečenih atropinom otpušteno bez potrebe za hirurgijom uz prosečnu dužinu hospitalizacije od 13,5 dana. Iako visok procenat izlečenja, ne smatraju ga dovoljnim da bi se medikamentozni tretman usvojio kao validna alternativa hirurškom načinu lečenja. (288). Fan i sar. u seriji od 26 ispitanika imaju uspeh medikamentoznog tretmana u skoro 90% slučajeva i smatraju ga efikasnim, bezbednim i ekonomski isplativim načinom lečenja HSP, ali ne potpuno zadovoljavajućim s obzirom da je izlečenje piloromiotomijom 100% (217). Zbirni procenat uspešnog izlečenja medikamentoznim lečenjem, u navedenoj literaturi iznosio je 80,8%, lako je uporediv rezultat sa postignutim u našoj studiji, što je prikazano tabelom 26.

Tabela 26. Efektivnost atropinske terapije – komparacija rezultata iz literature i naše studije

Autor	Atropinska terapija stopa uspeha (n)	Atropinska terapija stopa uspeha (%)	Dužina hospitalizacije (dani)	Godina publikacije
Nagita A.	21/23	91,3	5,1	1996
Yamataka A.	11/14	78,6	/	2000
Riccabona M	7/22	31,8/77	/	2001
Singh UK.	50/52	96,2	/	2001
Huang YC.	5/5	100	14,6	2004
Sretenovic A	18/22	81,8	3,3	2004
Kawahara H.	45/52	86,5	13	2005
Singh UK.	11/12	91,6	2,2	2005
Lukac M.	30/40	75	7	2013
Takeuchi	142/180	78,9	13,5	2013
Fan	23/26	88,5	9,5	2016
Vujovic	36/45	80	10	2019

Režim administracije atropina je osnovna razlika u izabranim studijama (tabela 27).

Tabela 27. Režim administracije atropina u publikacijama iz tabele 26

Studija	Režim administracije atropina
Nagita i sar, 1996	iv atropin 0.04mg/kg/d, podeljeno u 8 doza, povećavan dnevno za 0.01mg/kg/d. Nakon postizanja punih obroka, prelazak na orlni atropin u dozi 2x većoj od efektivne iv
Yamataka i sar, 2000	oralno atropin 0,05mg/kg/d, podeljeno u 8 doza, dnevno povećanje za 0,01mg/kg/d, do max 0,1mg/kg/d
Riccabona i sar, 2001	oralno atropin (nema podataka o dozi)
Singh i sar, 2001	iv atropin, 0.06mg/kg/d podeljeno u 8 doza, povećavan dnevno za 0,015mg/kg/d, do prestanka povraćanja; prelazak na oralni atropin 2x veća doza od efektivne iv primenjenog leka
Huang i sar, 2004	iv atropin 0.01mg/kg, 6 puta dnevno, prelazak na oralni atropin u dozi od 0.02mg/kg/d
Sretenović i sar, 2004	Kao Yamataka
Kawahara i sar, 2005	Kao Huang
Singh i sar, 2005	oralno atropin 0.18mg/kg/d podeljeno u 8 doza, povećavan dnevno za 25%, do prestanka povraćanja
Lukač i sar, 2013	oralno atropin 0.05mg/kg/d podeljeno u 8 doza, povećavan dnevno za 0.01mg/kg/d do prestanka povraćanja.
Takeuchi i sar, 2013	iv atropin, praćen oralno administriranim (različite doze, retrospektivna analiza nacionalne baze podataka)
Fan i sar, 2016	iv atropin 0.06mg/kg/d podeljeno u 8 doza, povećavan dnevno za 0.01mg/kg/d. Nakon postizanja punih obroka, prelazak na orlni atropin u dozi 2x većoj od efektivne iv
Vujović i sar, 2019	1. Kao Lukač 2. Oralno atropin, 0.2mg/kg/d podeljeno u 8 doza

Poređenjem rezultata lečenja sa načinom administracije leka, zaključuje se da se medikamentoznim tretmanom postižu zadovoljavajući rezultati, uz nešto veći procenat uspeha zabeležen u serijama sa inicijalno iv administracijom leka (zbirni procenat 90,2% : 80,6%). S obzirom na kratak poluživot atropina, spekuliše se sa povećanjem atropina do njegove efektivne doze za maksimalno brz odgovor (281). Ali, samo kod ispitanika koji su atropin dobijali venski, zabeležene su tahikardija, crvenilo lica i porast transaminaza kao nus pojave (215,217,287,288), dok je oralna administracija atropina jednostavnija i bezbednija metoda i štetni efekti nisu registrovani među pacijentima koji su lek dobijali na taj način (218). Ni u našoj studiji nije zabeležen štetan efekat atropinske terapije.

Zbog mogućih štetnih efekata intravenska administracija atropina zahteva ozbiljniji nadzor pacijenata, pa su ispitanici u našoj studiji lek dobijali peroralno. Podelom pacijenata u dve grupe u zavisnosti od režima primene leka i analizom dobijenih podataka, dokazali smo statistički značajno veću efikasnost maksimalnih doza leka ukoliko se ona upotrebi od samog početka lečenja, nego ako se doza leka postepeno povećava, $p=0,003$. Čak 18 puta veća mogućnost za konverziju u hiruršku intervenciju kod pacijenata sa početnim manjim dozama atropina, potvrđuje činjenicu da se bolja apsorpcija leka iz tankog creva (gde se inače obavlja), postiže njegovom većom koncentracijom ako je već isključena dilucija kao uzrok smanjenom efektu leka prethodnom aspiracijom želudačnog sadržaja. Rezultati iz grupe sa progresivno povećavanom dozom su potpuno uporedivi sa literaturom navedenom u prethodnim tabelama, a to je i bio najčešći model ordiniranja terapije. Režim ordiniranja maksimalne i fiksne doze leka je retko primenjivan u literaturi, a naša studija je pokazala da je efikasan i potpuno bezbedan. Četiri godine nakon objavljene serije sa 96,2% izlečenih pacijenata kojima je atropin ordiniran najpre intravenski, Singh i sar. analiziraju efekat oralnog atropina, povećavajući svakodnevno i do tada predloženu maksimalnu dozu leka (0,18mg/kg/d), od koje su krenuli. Smatraju da je veća doza leka osnovni razlog za 91,6% izlečenih atropinom uz moguće postojanje subjektivne razlike u osetljivosti muskarinskih receptora (283,289), mada se ne može zanemariti činjenica da je seriju činilo svega 12 ispitanika. Maksimalna koncentracija atropina u serumu nakon njegove oralne administracije je posle 2 sata, mada se kod dece prilično visoke koncentracije dostižu i pola sata nakon uzimanja leka. Tada je i maksimalan antimuskarinski periferni efekat, dok srednje poluvreme eliminacije atropina iz serumu između 3 i 4 sata (290). Uzimajući u obzir te podatke, zaključili smo da izvesna količina leka još uvek postoji u cirkulaciji u trenutku

ordiniranja sledeće doze, pa je moguć kumulativni efekat, zbog čega ispitanicima u našoj studiji doze leka nismo podizali iznad maksimalnih.

Moguć razlog neuspehom medikamentoznom tretmanu može biti i nedovoljna dužina trajanja lečenja. Nagita i sar. i Kawahara i sar. imaju uspeh medikamentoznog tretmana od 90%, ali bez konverzije u hirurgiju pre isteka punih sedam dana atropinske terapije, pri čemu sedmi dan smatraju prelomnim za prestanak simptoma, kod pacijenata sa pozitivnim odgovorom na atropinsku terapiju (281). A karakterističan intraoperativni nalaz kod dece koja su operisana nakon izvesnog perioda lečenja atropinom, jasna je potvrda delotvornosti atropinske terapije: pilorus je značajno mekšeg zida sa vidnom površinskom vaskularizacijom i uz prisutnu minimalnu prohodnost kroz pilorusni kanal (217). Takav nalaz smo registrovali i kod svih pacijenata iz naše studije, koji su operisani nakon medikamentoznog tretmana. Nejasno je zbog čega je kod nekih pacijenata potreban duži vremenski period da bi se ostvario pun efekat leka, što produžava trajanje simptoma i hospitalizaciju. To je razlog zbog koga medikamentozni tretman nije široko prihvaćen, već je uglavnom rezervisan za slučajeve sa komorbiditetom i one kod kojih je poželjno izbeći opštu anesteziju (75).

Medikamentozni tretman može biti neuspešan i završiti konverzijom u hirurgiju, zbog čega bi definisanje prediktivnih faktora, posebno onih koji ukazuju na njegov negativan ishod značilo i veći procenat uspešnog izlečenja atropinom. Pokušaji određivanja tih pokazatelja, uglavnom se završavaju zaključkom da je teško predvideti ishod atropinske terapije na osnovu podataka koji obuhvataju kliničke karakteristike pacijenata pre početka terapije, dok analiza parametara nastalih kao odgovor na započetu terapiju, ima više uticaja na dužinu hospitalizacije i ukupnu dužinu lečenja (148,230).

Značajno veća učestalost hipertrofične stenozе pilorusа među decom muškog pola, uticala je i na njihov statistički značajno veći broj među ispitanicima lečenim medikamentozno u našoj seriji ($p=0,0054$), ali je polna zastupljenost bez značajnog uticaja na sam ishod medikamentoznog tretmana.

Analizirajući uticaj uzrasta ispitanika u trenutku postavljanja dijagnoze na ishod medikamentoznog tretmana Riccabona i sar. primećuju bolji odgovor na lek kod ispitanika prosečnog uzrasta 3 nedelje (raspon 1-6) i smatraju atropin obećavajućom terapijom za ovu grupu pacijenata (271). To bi moglo ukazivati na bolji efekat atropina kod pacijenata sa hipertrofičnom stenozom koja je u početnoj fazi razvoja, ali analizom podataka u našoj

studiji to nismo potvrdili i dobijena vrednost nije statistički značajna ($p=0,392$), iako su pacijenti uspešno izlečeni atropinom bili nešto stariji od onih naknadno operisanih (31,9 : 27,8 dana). Da se uzrast ispitanika ne može prihvatiti kao prediktivni faktor ishoda lečenja atropinom, potvrđuju i drugi rezultati iz postojeće literature. U studiji Kawahare i sar. postoji takođe mala razlika u uzrastu između te dve grupe ispitanika (41 : 38 dana), dok su pacijenti Koike i sar. prosečno istog uzrasta u trenutku prijema u bolnicu, 29,7 : 29,1 dan (230,287).

Uticao porodajne telesne mase i one koju su ispitanici imali na prijemu u bolnicu na ishod konzervativnog tretmana, u našoj studiji takođe nije bio statistički značajan ($p=0,197$ i $p=0,869$). Ni u seriji Meissnera i sar. taj uticaj nije statistički značajan ($p=0,11$), dok Kawahara i sar. nalaze značajnu razliku u telesnoj masi pacijenata prilikom hospitalizacije između grupe koja je pozitivno odreagovala na atropin (veća telesna masa) i one kod koje je izvršena konverzija u hirurgiju, ali ne smatraju da su ti rezultati dovoljni za njeno svrstavanje među prediktivne faktore pozitivnog ishoda lečenja atropinom (281,287).

Prosečno trajanje dužine simptoma pre postavljanja dijagnoze u našoj seriji ispitanika, bilo je podjednako i iznosilo 4 dana i u grupi uspešno izlečenih atropinom i kod operisanih nakon neuspešnog medikamentoznog tretmana. Postojeća razlika u opsegu (2-10 i 2-15) dozvolila je statističku obradu, ali nismo dobili statistički značajnu vrednost ($p=0,542$), što je slično rezultatu Meissnera i sar. Postojeća razlika u dužini trajanja simptoma između dve grupe, u njihovoj seriji ispitanika je 5,8 : 6,6 dana ($p=0,60$) i takođe ne pokazuje da trajanje simptoma utiče na ishod konzervativnog tretmana (281).

U našoj seriji ispitanika, dimenzije pilorusa dobijene ultrazvučnim merenjem takođe nisu imale uticaj na ishod konzervativnog tretmana. Nešto veća debljina pilorusnog mišića i dužina pilorusa kod pacijenata operisanih nakon neuspelog lečenja atropinom nisu statistički značajne, $p=0,385$ i $p=0,407$, kao i u seriji Kawahare i sar., gde je debljina pilorusnog mišića identična u obe grupe ispitanika ($p=0,98$), uz postojanje male razlike u opsegu između grupa u dužini pilorusa, $p=0,83$ (287). U studiji Singha i sar. ispitanici su podeljeni u tri grupe na osnovu dimenzija pilorusa. Kod pacijenta sa blagim stepenom hipertrofije (3-5,5 mm/16,5-19,4 mm) simptomi su nestajali nakon 1-3 dana uz maksimalnu potrebnu dozu oralnog atropina od 0,12-0,18 mg/kg/dan. Grupa sa umerenom hipertrofijom (5,6-8 mm/19,5-22,4 mm) nije povraćala nakon 4-7 dana intravenske primene atropina, dok je maksimalna potrebna doza oralnog atropina iznosila 0,27-0,33 mg/kg/d. Najmanji broj pacijenata bio je u grupi sa ozbiljnom hipertrofijom (8,1-9,4 mm/22,5-26 mm) koja je zahtevala do 12 dana intravenske terapije, a maksimalna doza oralnog atropina je bila čak

0,66mg/kg/d. Jedina dva pacijenta iz njihove serije od 52 ispitanika koja su operisana zbog neuspelog medikamentoznog lečenja, bila su iz poslednje grupe, što govori u prilog uticaja stepena hipertrofije na ishod konzervativnog tretmana (283). Ali, osim dimenzija pilorusa u navedenoj studiji je ustvari tranzitno vreme kroz pilorus imalo presudan uticaja na ishod lečenja. Kod svih ispitanika kod kojih je sadržaj iz želuca prolazio kroz pilorus za vreme kraće od jednog minuta imali su pozitivan odgovor na atropinsku terapiju. S obzirom da dimenzije pilorusa ne određuju stepen opstrukcije pilorusnog kanala, one se i ne mogu prihvatiti kao apsolutni prediktivni faktor na osnovu rezultata u seriji Singh i sar.

U našoj studiji, pacijenti sa izraženijim stepenom elektrolitnih poremećaja lečeni su nakon korekcije alkaloze uglavnom hirurški, tako da su neoperisani pacijenti imali statistički značajno manju učestalost alkaloze u trenutku hospitalizacije, $p=0,10$. Ali i među ispitanicima sa blažim elektrolitnim disbalansom, kod kojih je ipak započeto medikamentozno lečenje, konverzija u hiruršku intervenciju bila 15 puta češća, što može metaboličku alkalozu svrstati među potencijalne faktore negativnog ishoda medikamentoznog tretmana. Koike i sar. u svojoj seriji od 76 ispitanika, nalaze da je visok nivo kalijuma u urinu u trenutku prijema u bolnicu, jedan od nezavisnih negativnih prediktora atropinske terapije (230). Kako je povišena vrednost kalijuma u urinu jedan od kompenzatornih mehanizama za dugotrajnu metaboličku alkalozu kod pacijenata sa HSP, navedena studija potvrđuje rezultate koje smo dobili našim istraživanjem.

Analizom kliničkih parametara zabeleženih kod pacijenata prilikom hospitalizacije, ni u našoj studiji kao ni u literaturi nisu izdvojeni pouzdani, već samo potencijalni prediktivni faktori ishoda lečenja atropinom. Dalja analiza obuhvatila je procenu uticaja parametara iz perioda nakon započinjanja atropinske terapije, pre svega broj povraćanja u prva tri dana od početka lečenja, kao i broj pozitivnih aspiracija pre ordiniranja leka. Uticaj ove dve varijable analizirali smo odvojeno, smatrajući da povraćanje ne stimuliše samo veća količina sadržaja u želucu, već i broj i učestalost kontrakcija antruma i pilorusa. Negativna aspiracija ukazivala nam je na uticaj atropina na prohodnost pilorusnog kanala, dok je broj povraćanja ≤ 5 u 3 dana, govorio u prilog dejstva atropina na usporavanje peristaltike. Dobijeni rezultati pokazali su da oba analizirana parametra ukazuju na negativan ishod konzervativnog tretmana ($p=0,002$), pri čemu su svi ispitanici sa konverzijom u hirurgiju imali pozitivne aspiracije, dok je 4 ispitanika povraćalo < 5 puta/3 dana, a ipak su naknadno operisani. Koike i saradnici, multivarijantnom analizom svojih podataka, takođe izdvajaju

povraćanje češće od 5 puta u totalu u 3 dana, kao nezavistan prediktor negativnog ishoda lečenja atropinom. (230).

Zlatni standard u lečenju hipertrofične stenozе pilorusa je ekstramukozna piloromiotomija, koja obezbeđuje potpunu rezoluciju simptoma i brzu realimentaciju nakon operacije, što je od presudnog uticaja na dužinu hospitalizacije (291). U većini zemalja zapadnog sveta hirurški pristup je danas jedini način lečenja dece sa HSP.

Komplikacije su neželjeni, ali neizostavni deo bilo koje hirurške procedure, pa tako i hirurgije HSP. Perioperativne komplikacije danas više predstavljaju izuzetak nego pravilo, mada su podaci koji se nalaze u literaturi šaroliki. Upoređujući procenat ponovnih hospitalizacija nakon piloromiotomije, sa brojem komplikacija nastalih neposredno nakon operacije kod 1900 ispitanika u petogodišnjem periodu, Kelay i Hall beleže porast ukupnog broja komplikacija sa 5,2 na 6,8%, pri čemu je procenat onih ozbiljnijih nizak ili ih uopšte nema (perforacija mukoze 1,7%, postoperativne apnee kod svega 3 pacijenta). Najviše je inkompletnih piloromiotomija (4%) i infekcija rane (3,5%) (184). Analizom nacionalne baze podataka u Engleskoj, na blizu 10000 pacijenata, Lansdale i sar. nalaze svega 1,4% postoperativnih komplikacija. Analizom individualnih podataka pojedinih centara, dobili su podatke po kojima je broj komplikacija u visokospecijalizovanim ustanovama u opsegu od 0-3,39%, dok je u centrima sa manjim brojem iskusnih hirurga i anesteziologa učestalost veća, i kreće se između 0 i 10%. Najčešće komplikacije bile su infekcije rane, a procenat od skoro 5% insuficijentnih piloromiotomija, bio je posledica češćeg primene laparoskopskog pristupa zbog čega je smatraju skupom procedurom sa skromnim benefitom a većim rizikom (178). Našom studijom je obuhvaćeno 64 operisanih ispitanika, od kojih je 14% podvrgnuto hirurškom lečenju nakon neuspelog medikamentoznog tretmana, dok je preostalih 55 (86%) operisano odmah nakon postavljanja dijagnoze i korekcije acido-baznog statusa. Dobijeni rezultati od 6,3% ukupnih komplikacija, 3,2% infekcija operativne rane i 3,2% insuficijentnih piloromiotomija, uporedivi su sa navedenim u literaturi. Ovim radom nismo dokazali da je pojava infekcija udružena sa vrstom operativnog pristupa, kod jednog pacijenta sa infekcijom operativnog reza pristup je bio gornja desna laparotomija, a kod drugog supraumbilikalna incizija. Povezanost ne nalazi ni Zakaria analizom podataka kod 316 pacijenata (196). Naši pacijenti nisu dobijali profilaktičku antibiotsku terapiju, a kod oba pacijenta je bakteriološkim pregledom brisa rane izolovan *Staphylococcus epidermidis*. Infekcija hirurškog reza se u dečijoj populaciji javlja sa učestalošću od 1-4 %, a profilaktička upotreba antibiotika kod

kratkim i čistim intervencijama, kakvom se smatra piloromiotomija, više može uticati na razvoj rezistentnih sojeva bakterija, nago na smanjenje učestalosti infekcija (292). I u seriji Ein i sar., isti patogen kao i u našem radu, uzrok je infekcijama rane u 77% slučajeva, ali su upotrebom antibiotika smanjili učestalost infekcija sa 9 na 3,9% (186). Verovatan razlog da *Staphylococcus epidermidis*, koji je fiziološki stanovnik kože, dovede do infekcije, je nezreo imuni sistem novorođenčeta, a nije bez uticaja ni slabija uhranjenost pacijenata sa HSP zbog povraćanja (293,294), pa jednokratna, preoperativna primena antibiotika može imati uticaja na smanjenje procenta postoperativnih komplikacija.

Nasuprot uobičajenom postoperativnom povraćanju koje se često viđa u kliničkoj praksi, prolongirano, učestalo povraćanje nakon piloromiotomije zahteva dodatnu dijagnostiku, kako bi se pre svega isključila insuficijentna piloromiotomija ili eventualno otkrio neki drugi uzrok. Tokom trajanja naše studije, dva operisana pacijenata (3,2%) su imala prolongirano povraćanje. Kod jednog pacijenta, simptomi su se nastavili postoperativno te je dodatno lečenje sprovedeno tokom iste hospitalizacije. Drugi pacijent je nakon perioda u trajanju od dve nedelje, kada je uzimao pune obroke i napredovao u težini, ponovo hospitalizovan. Mišljenja smo da se kod oba bolesnika radilo o insuficijentnoj piloromiotomiji, a dijagnoza je postavljena ultrazvučnim pregledom, sa jasnim prikazom opstrukcije na nivou pilorusa. Oba deteta su podvrgnuta medikamentoznom tretmanu po uobičajenoj šemi. Odgovor na terapiju je bio brz i pacijenti su otpušteni kući, bez potrebe za hirurškom reintervencijom. Insuficijentna piloromiotomija nije česta postoperativna komplikacija, a javlja se sa nešto većom učestalošću (do 5%) pri laparoskopskom pristupu. Hall i sar. na velikoj seriji od 2830 piloromiotomija beleže ih kod 0,29% operisanih otvorenim metodom i 1,16% pri laparoskopskom pristupu, a Sathya i sar. nakon urađene meta-analize takođe registruju češću pojavu ove komplikacije nakon laparoskopskog pristupa (176,295,296). Ostlie i sar. smatraju da je razlog tome, što hirurrg nema mogućnost da i palpatorno proceni kolika treba da bude dužina incizije na mišiću, već koristi samo vizuelni utisak (297). Zbog toga se smatra, da dužina incizije treba da bude \geq dužini pilorusa izmerenoj pri ultrazvučnom pregledu (202,298). Retka pojava ponovnih simptoma nekoliko nedelje nakon piloromiotomije u literaturi se najčešće prijavljuje kao rekurentna HSP, uz objašnjenje da se radi o progresiji originalne bolesti koja ima svoju dinamiku, da je operacija urađena u početnoj fazi, a hipertrofija mišića je nastavila da se razvija i postoperativno (299–303). Potpuno je suprotno razmišljanje Chiu i sar. koji negiraju postojanje rekurentne HSP i smatraju je varijacijom inkompletne piloromiotomije sa izostankom regresije mišićne

hipertrofije. Operacija je dovela do delimičnog proširenja pilorusnog kanala, što izvesno vreme dozvoljava prolazak hrane i bez obzira kolika je dužina asimptomatskog postoperativnog perioda, ne može se isključiti insuficijentna piloromiotomija (304). Bez obzira da li se frekventno povraćanje nastavilo odmah nakon hirurške intervencije ili su se simptomi pojavili odloženo, dopunska dijagnostika je neophodna radi daljeg plana lečenja. Potvrda opstrukcije na nivou pilorusa, indikacija je za lečenje, koje može biti hirurško ili medikamentozno. Izbor metode zavisi od afiniteta hirurga, pa će pristalice isključivo hirurškog lečenja, forsirati hirurgiju i za lečenje komplikacija (194), ali ima autora koji atropin smatraju spasonosnom terapijom za lečenje inkompletne piloromiotomije jer obezbeđuje izlečenje u 100% slučajeva (305,306), što je isto rezultatima postignutim u našoj studiji.

Mortalitet uzrokovan HSP je tokom prošlog veka rapidno smanjivan i danas se praktično ne beleži u specijalizovanim centrima razvijenih zemalja. Potpuno je drugačija situacija u siromašnim delovima sveta, gde se mortalitet > 10% objašnjava i hroničnim nedostatkom lekara i značajnim brojem perioperativnih komplikacija (205).

U našoj seriji ispitanika, nije bilo smrtnih slučajeva.

Postoperativno povraćanje je još jedan u nizu nedovoljno objašnjenih fenomena sa kojim se susreću pedijatrijski hiruzi prilikom lečenja dece sa HSP. Regstruje se sa učestalošću u rasponu od 25 - 90% pacijenata, sa reperkusijama na početak i dalji režim postoperativnog hranjenja, dužinu hospitalizacije i u krajnjoj instanci, ekonomsku isplativost lečenja pacijenata sa HSP (307). Nije dokazano da preoperativni tretman i priprema imaju uticaja na smanjenje postoperativnog povraćanja, kao što nije dokazano ni da sama HSP dovodi do promena na želucu koje bi to povraćanje uslovile, tako da je gastropareza, kao uobičajena pojava nakon digestivne hirurgije, najprihvatljivije objašnjenje (308). Još davne 1968. godine, Scharli je objavio rezultate dobijene ispitivanjem motiliteta želuca pre i nakon piloromiotomije, kod dece sa HSP. Registrovane su povećane i frekvenca i amplituda peristaltičkih talasa preoperativno (usled pokušaja da se premosti prepreka koju pravi hipertrofični mišić), dok se nakon operacije talasi ne registruju prvih 4 - 6 sati, a njihova umerena depresija traje 16 - 24h, tako da se normalna aktivnost registruje tek nakon tog vremena, kod pojedinih pacijenata i nakon 30 sati, zbog čega rano uvođenje obroka smatraju apsolutno pogrešnim (309). Pretpostavku da režim hranjenja koji se primenjuje postoperativno dodatno utiče kako na učestalost tako i na stepen postoperativnog povraćanja,

serija pacijenata Wheelerova i sar. to ne potvrđuje (310). Naime, kako nisu pronašli statistički značajnu razliku u broju povraćanja nakon piloromiotomije kod tri grupe ispitanika koji su obroke dobijali različitim režimima, zaključak je da je povraćanje samolimitirajuće i da će spontano prestati bez obzira na primenjeni režim ishrane. Sa njima su saglasni i Puapong i sar., koji takođe savetuje bezbedno uzimanje obroka „po želji“ pacijenta nakon potpunog buđenja iz anestezije, jer na inače sporije postoperativno vraćanje želudačne funkcije u normalu, količina obroka nema uticaja (311). Činjenica je ipak, da rano postoperativno uvođenje obroka stimuliše povraćanje, zbog čega hranjenje dece 4 – 6 sati nakon operacije ne treba forsirati, a dalji režim hranjenja je stvar izbora samog hirurga. Pomeranje standarda, u smislu maksimalnog skraćanja boravka u bolnici, uslovalo je istraživanja o uticaju broja povraćanja na dužinu hospitalizacije. Pa tako Lee i sar. dolaze do zaključka da rani obroci zaista stimulišu povraćanje, ali da generalno režim hranjenja nema uticaj na dužinu hospitalizacije, pa predlaže prvi obrok 12h nakon operacije, između ostalog i da se ne bi stvarala panika među roditeljima i sumnja u ishod lečenja (312). Leinwand i sar., uvodeći standardizovani režim hranjenja koji podrazumeva rano postoperativno uzimanje obroka, smanjuje dužinu hospitalizacije utičući značajno i na cenu lečenja (313), što dokazuju i Clayton i sar. svojom studijom (314). Acker i sar. saglasni su sa neophodnošću primene standardizovanog protokola postoperativnog hranjenja, a mišljenja su da na dužinu hospitalizacije utiče i organizacija rada na klinikama u smislu da će hirurzi više nego neonatolozi poštovati te protokole i „hrabrije“ uvoditi obroke po želji, ukoliko su sami odgovorni za postoperativno praćenje deteta (315). Iako nešto niži procenat učestalosti povraćanja nakon laparoskopske piloromiotomije (316), preporučeni režim ishrane po Castellaniju i sar. je prvi obrok nakon 6h, čijim se postepenim povećavanjem do punog unosa dolazi treći dan (317). Za razliku od njih, Sullivan i sar. nakon urađene opsežne meta-analize kojom je obrađen značajan deo aktuelne literature, zaključuju da se nakon perioda gladovanja od nekoliko sati posle operacije, mogu odmah uvesti puni obroci, a ukoliko se preferira njihovo postepeno povećanje, da se sprovodi slobodnije (183). U našoj seriji ispitanika, varijabla postoperativnog povraćanja i nije posebno analizirana, s obzirom da ga retko registrujemo u praksi. Od 64 operisana pacijenta, postoperativno povraćanje je zabeleženo samo kod pacijenata koji su imali insuficijentnu piloromiotomiju. Verovatan razlog je poštovanje protokola, koji za pretermijsku decu podrazumeva jednodnevno postoperativno praćenje, bez uvođenja obroka, a zbog rizika od apnea, koje se mogu desti kao posledica dejstva anestetika na imaturni mozak dece (155). Nakon tog perioda bezbedno

započinjemo hranjenje pacijenata, pri čemu se obroci postepeno povećavaju. Kod pacijenata koji su operisani u uzrastu mladog odojčeta, hranjenje je obično započinjano nakon 12h, i obroci su takođe postepeno povećavani.

U aktuelnoj literaturi ima pokušaja da se identifikuju prediktivni faktori postoperativnog povraćanja, a kao potencijalna determinanta analizira se preoperativna upotreba nazogastrične sonde. Upotreba sonde radi dekompresije želuca, obavezna u preoperativnoj pripremi pacijenata sa opstrukcijom na bilo kom nivou digestivnog trakta, kod pacijenata sa HSP je po nekim mišljenjima ne samo nepotrebna već i štetna, zbog mogućnosti produblivanja metaboličke alkaloze koja je za njih karakteristična, čime se dodatno utiče na produženje preoperativne pripreme i dužinu hospitalizacije (158,318). Osim što je sondom moguće uticati na povećanje gubitka elektrolita, samo njeno plasiranje nije prijatno za pacijenta, pa se savetuje da se odloži do trenutka uvoda u anesteziju. Tada je svakako neophodno isprazniti želudac pacijenta jer supresija protektivnog refleksa vazdušnog puta, lako može dovesti do aspiracione pneumonije (180). Što se tiče uticaja preoperativno plasirane sonde na postoperativni tok, nije dokazano da značajno utiče na prolongirano povraćanje i dužinu hospitalizacije (159,319). Nastavak povraćanja i nakon uspešne piloromiotomije, možda je samo naučen obrazac „ponašanja“ gastričnog mišića, memorisan u preoperativnom periodu (190). U našoj studiji, kod pacijenata lečenih hirurškim pristupom, nazogastrična sonda je plasirana odmah nakon prijema u bolnicu samo u slučaju perzistentnog povraćanja i nakon ukidanja obroka, u suprotnom je to bilo pri uvodu u anesteziju. Teškoće sa korigovanjem metaboličke alkaloze koje bi se moglo povezati sa prisustvom nazogastrične sonde, nismo registrovali kod naših pacijenata i jednodnevna priprema je bila dovoljna za potpunu korekciju postojećeg disbalansa. Kod pacijenata lečenih medikamentozno, sonda je plasirana pre započinjanja tretmana kako bi se smanjio dilucioni efekat želudačnog sadržaja na atropin, ali takođe nismo registrovali održavanje ili produbljivanje alkaloze, bez obzira na dužinu trajanja lečenja.

U našoj studiji, prosečna dužina hospitalizacije operisanih ispitanika iznosila je 7,8 dana, dok je lečenje atropinom prosečno trajalo 10,2 dana, što je statistički značajno duže, $p < 0,001$. Najduže su bili hospitalizovani pacijenti koji su operisani nakon neuspelog medikamentoznog lečenja, prosečno 13 dana. Uzimajući u obzir ukupan broj operisanih ispitanika (55), na njihovu zbirnu dužinu hospitalizacije su presudan uticaj imali pacijenti sa postoperativnim komplikacijama, ali ni režim postoperativnog hranjenja nije bez uticaja. Još

manju seriju ispitanika imaju Fan i sar. i njihova prosečna dužina hospitalizacije je 6,8 dana (217). Prosečna dužina hospitalizacije pacijenata u studiji Takeuchi i sar. je približno ista i iznosi 8 dana. Oni smatraju, da je veći broj bolničkih dana u njihovoj i drugim serijama ispitanika iz Japana, u poređenju sa lečenim u Americi gde prosečno iznosi 2-3 dana, posledica nižih cena lečenja (243,288). U velikoj nacionalnoj studiji iz Engleske, deca su nakon piloromiotomije prosečno hospitalizovana 4 dana, a ista vrednost je dobijena i u studiji iz Australije, kojom je obrađeno 635 ispitanika (178,277).

I naši rezultati dobijeni za atropinsku grupu uporedivi su sa postojećim u literaturi, čak i sa rezultatima iz studija u kojima je lečenje sprovedeno kombinacijom intravenski i oralno ordiniranog atropina. U radu Takeuchi i sar. ispitanici su prosečno bili hospitalizovani 13,5 dana, dužina hospitalizacije pacijenata Kawahare i sar. iznosila je prosečno 13 dana, dok je broj bolničkih dana lečenih atropinom u seriji Fana i sar. 9,5 (217,287,288).

Bez obzira na primenjenu metodu lečenja i dužinu hospitalizacije, telesna masa ispitanika u našoj studiji, nakon završenog lečenja nije imala statistički značajnu razliku, $p=0,081$. Razliku u telesnoj težini između pacijenata lečenih atropinom ili hirurškim pristupom ne nalaze ni Fan i sar. 6 meseci nakon otpusta, a ispitanici iz studije Kawahare i sar. imali su adekvatan rast, bez registrovane razlike u težini po grupama i godinu dana nakon izlečenja (217,287).

Nastavak atropinske terapije i nakon otpusta iz bolnice, u našoj studiji je prosečno iznosio 14,03 dana, što je kraće nego u radu AlMaramhy i sar. gde iznosi mesec dana (122). Moguć razlog je što nam uslov za ukidanje leka nije bio ultrazvučni nalaz koji pokazuje normalizaciju dimenzija pilorusa, već adekvatno napredovanje u težini, bez epizoda povraćanja, što je potvrdilo uspostavljenog protoka kroz pilorusni kanal.

Neretko se u literaturi može naći poređenje efikasnosti konzervativnog tretmana sa hirurškim, u lečenju hipertrofične stenozе pilorusa. Najčešće dobijen rezultat je 80% : 100%, sa opsegom od 75-100% i 97-100% (217,218,222,281,287). Manja efikasnost medikamentoznog tretmana je osnovni razlog što je piloromiotomija favorizovani metod lečenja HSP, a dužina hospitalizacije koju lečenje atropinom zahteva je drugi nedostatak koji protivnici atropinske terapije ističu. U razvijenim zemljama gde su cene medicinskih usluga visoke, pri proceni efikasnosti i isplativosti bilo koje metode lečenja uzima se u obzir i broj ostvarenih bolničkih dana, zbog čega se medikamentozno lečenje HSP i ne pokušava. Fan i sar. poredeći ekonomsku isplativost obe metode nalaze da bez obzira na dužu

hospitalizaciju, atropinska terapija u konačnom obračunu ima nižu cenu od hirurškog lečenja (217), što je ostalo bez uticaja na učestalost primene medikamentoznog tretmana u svetu.

Većina citirane literature u ovom radu je sa zaključkom da je suverena metoda lečenja HSP piloromiotomija, a da medikamentozni tretman treba da bude rezervisan za pacijente sa komorbiditetom i kontraindikacijama za opštu anesztiziju. Procenat od 80% uspešno izlečenih atropinom u našoj studiji, ne dozvoljava ni nama da taj metod lečenja proglasimo validnom alternativom piloromiotomiji. Uspešnim hirurškim lečenjem, smatrali smo otpust pacijenta bez potrebe za reintervencijom, pa kako ponovnih hirurških intervencija nije bilo, efikasnost piloromiotomije je i u našoj studiji 100%, bez obzira na prateće komplikacije. Dva pacijenta sa insuficijentnom piloromiotomijom takođe su izlečena atropinom, što delimično menja konačni procentualni odnos, ali ga još uvek ne izjednačuje, pa ne dozvoljava stavljanje znaka jednakosti između dve navedene metode lečenja. Svejedno se ne može ignorisati činjenica da je 36 ispitanika sa HSP (od ukupno 45 koji su dobijali atropin) otpušteno kući izlečeno, bez uvoda u anesteziju i bez potrebe za hirurškom intervencijom, što je benefit primarno za naše male pacijente, a potom i za njihove roditelje.

5. ZAKLJUČCI

1. Hipertrofična stenoza pilorusa je najčešći uzrok za hiruršku intervenciju u uzrastu novorođenčeta i mladog odojčeta i 4 puta je češća kod dečaka.
2. Uzrast ispitanika u trenutku postavljanja dijagnoze nema značajan uticaj na ishod medikamentoznog tretmana, ali je nešto veći procenat uspeha postignut u lečenju dece veće telesne mase. Udruženo dejstvo ova dva navedena faktora može biti potencijalni prediktivni faktor pozitivnog ishoda atropinske terapije.
3. Ultrasonografija je zlatni standard u dijagnostici HSP, jer omogućava eksplicitno merenje dimenzija pilorusnog mišića, kao i vidljivu prohodnost kroz pilorusni kanal.
4. Debljina i dužina pilorusnog mišića nisu prediktivni faktori ishoda lečenja atropinom, ali njihovo sagledavanje u zavisnosti od uzrasta i telesne mase bolesnika i udruženo sa procenom stepena prohodnosti pilorusnog kanala, koja ukoliko postoji, može ukazivati na pozitivan ishod lečenja.
5. Hipohloremijska alkalozna, karakteristična za pacijente sa hipertrofičnom stenozom pilorusa, produbljuje se ukoliko simptomi duže traju, i njeno postojanje u trenutku postavljanja dijagnoze predstavlja potencijalni prediktivni faktor negativnog ishoda lečenja atropinom.
6. Epizode povraćanja češće od pet puta u prva tri dana nakon započinjanja atropinske terapije, potencijalni su prediktivni faktor negativnog ishoda lečenja atropinom.
7. Maksimalna doza atropina, primenjena od samog početka lečenja, pokazala se značajno efikasnijom u medikamentoznom lečenju HSP, u odnosu na režim sa progresivnim povećanjem doze leka.
8. Ekstramukozna piloromiotomija je hirurška metoda sa kojom se postiže izlečenje u 100% slučajeva, ali sa procentom komplikacija od 6,3%.
9. Efikasnost konzervativnog tretmana je u preko 80% slučajeva sa pozitivnim odgovorom na oralnu atropinsku terapiju, bez komplikacija i uz zavrsetak lečenja bez operacije.
10. Jedina negativna strana medikamentoznog lečenja HSP je značajno duže trajanje hospitalizacije, koja u proseku iznosi oko 13 dana.

11. Lečenje HSP atropinom je jedini prihvaćen metod nehirurškog lečenja HSP. To je bezbedna i jeftina metoda, dosta visoke efikasnosti i treba je započeti kod svih pacijenata koji su u trenutku postavljanja dijagnoze bez prediktivnih faktora za mogući negativni ishod lečenja.
12. Kod pacijenata sa insuficijentnom piloromiotomijom, nakon hirurškog lečenja HSP, peroralno ordiniran atropin je terapija izbora.
13. Medikamentozno lečenje se može prihvatiti kao alternativa piloromiotomiji, posebno u slučajevima sa komorbiditetom ili postojanjem kontraindikacija za opštu anesteziju.

Značaj hipertrofične stenoze pilorusa određen je pre svega njenom incidencom, ali i brojne nepoznanice pre svega u vezi sa etiologijom ovog entiteta, razlog su njenoj aktuelnosti među istraživačima. Naše shvatanje prognostičkih faktora negativnog ishoda medikamentoznog tretmana se još uvek nadograđuje, ali smo sigurni da se radi o istovremenom uticaju više faktora. Traganje za optimalnim načinom administracije i doze leka, možda i kombinacijom lekova će se nastaviti, a organizovanje prospektivne randomizovane studije moglo bi dati odgovor na mnoga pitanja, što će veliki rad i entuzijazam istraživača na ovom polju sigurno obezbediti.

„Priča o HSP prkosi uobičajenom obrascu, po kome kliničko prepoznavanje i dijagnoza bolesti idu prve, potom razne dijagnostičke procedure, sledi ih identifikovanje etiološkog faktora i na kraju je izlečenje ili specifična terapija. HSP je najpre definisana kao entitet, potom je otkriven hirurški metod, tek kasnije napredna dijagnostika, a etiološki faktor je još uvek neuhvatljiv. Benefit za pacijente je neosporan!

Ali, šta ako bismo mogli predvideti ko će razviti bolest?

Šta ako bismo je sprečili pre nego što postane simptomatska i tako izbegli operaciju?

Kakva su nova otkrića i inovacije na horizontu?

Možda smo evoluirali od anegdote do antidota?

*A možda priča još nije gotova...“ **Richard I Markowich***

6. LITERATURA

1. Puri P, Kutasy B, Lakshmanadass. Hypertrophic pyloric stenosis. In: *Newborn Surgery*. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2011. p. 433–42.
2. Rickham P, Johnston J. *Neonatal surgery*. 1st ed. Vol. 4. London: Butterworths; 1969. 271–85 p.
3. Jones EW. The life and works of Guilhelmus Fabricius Hildanus (1560-1634). *Med Hist*. 1960;4:196–209.
4. Waring J. American Pediatric Writings of the 18th Century. *Am J Child*. 1976;130(7):741–6.
5. Mack H. A history of hypertrophic pyloric stenosis and its treatment. *Bull Hist Med*. 1942;(12):469–70.
6. Douglas J. Congenital hypertrophic pyloric stenosis. A Historical, Anatomical, Pathological and Clinical Study. Thesis submitted for the degree of M.D. of the University of Edinburgh; 1935.
7. Hirschsprung H. Falle von angeborener pylorus stenose, beobachtet bei sauglingen. *Jahrb Kinderh*. 1888;27(28):61–8.
8. Cautley E, Dent C. Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus and its treatment by pyloroplasty. *Lancet*. 1902;(160):1679–85.
9. Koyuncu E, Malas MA, Albay S, Cankara N, Karahan N. The development of fetal pylorus during the fetal period. *Surg Radiol Anat*. 2009;31(5):335–41.
10. Tortora GJ, Derrickson BH. *Principles of anatomy and physiology*. 14th ed. Vol. 24. New York: John Wiley & Sons Inc; 2014.
11. Schulze-Delrieu K, Shirazi SS. Neuromuscular differentiation of the human pylorus. *Gastroenterology*. 1983;84(2):287–92.
12. Talbert D. Pseudo-Shaken-Baby-Syndrome: A Re-assessment of Shaken-Baby-Syndrome Features. *Anat Physiol*. 2017;07(03):260.
13. Young B, Lowe JS, Stevans A, Heath JW. *Wheater's functional histology : a text and colour atlas*. 5th ed. London: Elsevier Health Sciences; 2006. 448 p.
14. Thomson M. Embryology of the Stomach. In: Till H, Thomson M, Foker JE, Holcomb III GW, Khan KM, editors. *Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood*. Berlin Heidelberg: Springer; 2017. p. 1253–61.
15. Edin R. The vagal control of the pyloric motor function: a physiological and immunohistochemical study in cat and man. 1980;(485):1–30.

16. Allescher HD. Inhibitory function of VIP-PHI and galanin canine pylorus. *Am J Physiol.* 1989;(256):G789-797.
17. Ramkumar D, Schulze KS. The pylorus. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(1):22–30.
18. Keinke O. Mechanical factors regulating gastric emptying of viscous nutrient meals in dogs. *Q J Exp Physiol.* 1984;69:781–95.
19. Hausken T, Odegaard S, Matre K, Berstad A. Antroduodenal motility and movements of luminal contents studied by duplex sonography. *Gastroenterology.* 1992;102(5):1583–90.
20. Pallotta N, Cicala M, Frandina C, Corazziari E. Antro-pyloric contractile patterns and transpyloric flow after meal ingestion in humans. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(12):2513–22.
21. Doty J, Meyer J. Vagotomy and antrectomy impairs canine fat absorption from solid but not liquid dietary sources. *Gastroenterology.* 1988;94:50–6.
22. Oue T, Puri P. Smooth muscle cell hypertrophy versus hyperplasia in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Res.* 1999;45(6):853–7.
23. Ranells J, Carver J, Kirby R. Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis: Epidemiology, Genetics, and Clinical Update. *Adv Pediatr.* 2011;58:195–206.
24. Zhang Y, Yang X, Gu W, Shu X, Zhang T, Jiang M. Histological features of the gastric mucosa in children with primary bile reflux gastritis. *World J Surg Oncol.* 2012;10(27):1–8.
25. Wallgren A. Incidence of hypertrophic pyloric stenosis. *Am J Child.* 1941;62:751–6.
26. Kinane B, Cosgrove J, Counahan R. Increasing incidence of infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS). *Ir Med J.* 1986;79:298.
27. Lammer EJ, Edmonds LD. Trends in pyloric stenosis incidence, Atlanta, 1968 to 1982. *J Med Genet.* 1987;24(8):482–7.
28. Rasmussen L, Green A, Hansten L. The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis in a Danish population. *Int J Epidemiol.* 1989;18:413–7.
29. Sule ST, Stone DH, Gilmour H. The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis in Greater Glasgow area, 1980-96. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15(4):379–80.
30. Schechter R, Torfs CP, Bateson TF. The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997 Oct;11(4):407–27.
31. Zamakhshary MF, Dutta S, To T, Stephens D, Langer JC, Wales PW. Seasonal variation of hypertrophic pyloric stenosis: a population-based study. *Pediatr Surg Int.* 2011;27(7):689–93.

32. Peters B, Oomen MWN, Bakx R, Benninga MA. Advances in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(5):533–41.
33. Pedersen RN, Garne E, Loane M, Korsholm L, Husby S. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: a comparative study of incidence and other epidemiological characteristics in seven European regions. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(9):599–604.
34. de Laffolie J, Tural S, Heckmann M, Zimmer K-P, Schier F. Decline in Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis in Germany in 2000–2008. *Pediatrics.* 2012;129(4):901–6.
35. Pfaundler M, Schlossmann A. The disease of children; A work for the practising physician. In: 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1912. p. 194–209.
36. Carter CO. The inheritance of congenital pyloric stenosis. *Br Med Bull.* 1961;17:251–4.
37. Carter CO, Evans KA. Inheritance of congenital pyloric stenosis. *J Med Genet.* 1969;6(3):233–54.
38. Carter CO, Powell BW. Two-generation pyloric stenosis. *Lancet Lond Engl.* 1954;266(6815):746–8.
39. Lobo I. Multifactorial inheritance and genetic disease. *Nat Educ.* 2008;1(1):5.
40. Krogh C, Gørtz S, Wohlfahrt J, Biggar RJ, Melbye M, Fischer TK. Pre- and perinatal risk factors for pyloric stenosis and their influence on the male predominance. *Am J Epidemiol.* 2012;176(1):24–31.
41. Still G. On place-in-family as a factor in disease [Ingleby Lectures]. 210(5434). In *Lancet*; 1927. p. 795–853.
42. Schechter R, Torfs CP, Bateson TF. The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997;11(4):407–27.
43. Fadista J, Skotte L, Geller F, Bybjerg-Grauholm J, Gørtz S, Romitti P, et al. Genome-wide meta-analysis identifies *BARX1* and *EML4-MTA3* as new loci associated with infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Hum Mol Genet.* 2019;28(2):332–40.
44. Krogh C, Fischer T, Skotte L, Biggar RJ, Øyen N, Skytthe A. Familial aggregation and heritability of pyloric stenosis. *JAMA.* 2010;303(23):2393–9.
45. Hu M, Craig J, Howard N, Kan A, Chaitow J, Little D, et al. A novel mutation of *WT1* exon 9 in a patient with Denys-Drash syndrome and pyloric stenosis. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(10):1160–3.
46. Chatmethakul T. A Rare Occurrence of Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis following a Primary Surgical Closure of Gastroschisis in a Neonate. *J Neonatal Surg.* 2017;6:84.

47. Hadad M, Mallick M. Hypertrophic pyloric stenosis, an unusual presentation and rare association: case report and literature review. *Ann Pediatr Surg.* 2014;10:133–5.
48. Murthi GVS, Nour S. Pyloric stenosis: unusual presentations and rare associations. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel.* 2004;2(3):173–5.
49. Chung E. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: genes and environment. *Arch Dis Child.* 2008 Dec;93(12):1003–4.
50. Everett KV, Chioza BA, Georgoula C, Reece A, Gardiner RM, Chung EMK. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: evaluation of three positional candidate genes, TRPC1, TRPC5 and TRPC6, by association analysis and re-sequencing. *Hum Genet.* 2009;126(6):819–31.
51. Jabłoński J, Borowiec M, Fendler W, Młynarski W, Lewandowska M, Andrzejewska E. Study of expression of two transient receptor potential (TRP) channels, TRPC5 and TRPC6, in children with infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Arch Med Sci - Civiliz Dis.* 2016;1:66–9.
52. Markel T, Proctor C, Ying Y, Winchester P. Environmental pesticides increase the risk of developing hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg.* 2014;
53. Spicer RD. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: a review. *Br J Surg.* 1982;69(3):128–35.
54. Friesen SR, Boley JO, Miller DR. The myenteric plexus of the pylorus: its early normal development and its changes in hypertrophic pyloric stenosis. *Surgery.* 1956;39(1):21–9.
55. Jona JZ. Electron microscopic observations in infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS). *J Pediatr Surg.* 1978;13(1):17–20.
56. Okazaki T, Yamataka A, Fujiwara T, Nishiye H, Fujimoto T, Miyano T. Abnormal distribution of nerve terminals in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg.* 1994;29(5):655–8.
57. Kobayashi H, O'Briain D, Puri P. Defective cholinergic innervation in pyloric muscle of patients with hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int.* 1994;9:338–41.
58. Ohshiro K, Puri P. Pathogenesis of infantile hypertrophic pyloric stenosis: recent progress. *Pediatr Surg Int.* 1998;13(4):243–52.
59. Bayguinoy O, Sanders K. Role of nitric oxide as an inhibitory neurotransmitter in the canine pyloric sphincter. *Am J Physiol.* 1993;264:975–83.
60. Li C, Rand M. Nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide mediate nonadrenergic noncholinergic inhibitory transmission to smooth muscle of the rat gastric fundus. *Eur J Pharmacol.* 1990;191:303–9.

61. Iijima S, Ueno D, Baba T, Ohishi A. Hypertrophic pyloric stenosis following persistent pulmonary hypertension of the newborn: a case report and literature review. *BMC Pediatr.* 2018;18:290.
62. Huang L, Tiao M-M, Lee S, Hsieh C, Lin J. Low Plasma Nitrite in Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis Patients. *Dig Dis Sci.* 2006;51(5):869–72.
63. Iino S, Horiguchi K. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Acta Histochem Cytochem.* 2006;39(6):145–53.
64. Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *J Physiol. J Physiol.* 2006;576(3):653–8.
65. Panteli C. New insights into the pathogenesis of infantile pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(12):1043–52.
66. Jabłoński J, Gawrońska R, Gawłowska A, Kobos J, Andrzejewska E. Study of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and platelet-derived endothelial cell growth factor (PDEGF) expression in children with infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Med Sci Monit.* 2006;12(1):CR27-30.
67. Shima H, Ohshiro K, Puri P. Increased local synthesis of epidermal growth factors in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Res.* 2000;47(2):201–7.
68. Miyazaki E, Yamataka T, Ohshiro K, Taira Y, Puri P. Active collagen synthesis in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int.* 1998;13(4):237–9.
69. Guarino N, Shima H, Puri P. Structural immaturity of the pylorus muscle in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int.* 2000;16:282–4.
70. Mcheik JN, Dichamp I, Levard G, Ragot S, Beby-Defaux A, Grosos C. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: are viruses involved? *J Med Virol.* 2010;82(12):2087–91.
71. Paulozzi LJ. Is *Helicobacter pylori* a cause of infantile hypertrophic pyloric stenosis? *Med Hypotheses.* 2000;55(2):119–25.
72. Sherwood W, Choudhry M, Lakhoo K. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: an infectious cause? *Pediatr Surg Int.* 2007;23(1):61–3.
73. Rogers I, Davidson DC, Lawrence J, Ardill J, Buchanan KD. Neonatal secretion of gastrin and glucagon. *Arch Dis Child.* 1974;49(10):796–801.
74. Rogers I. “The Cause of Pyloric Stenosis of Infancy? -A View from the Sidelines.” *EC Paediatr.* 2017 Aug;5(2):47–54.
75. El-Gohary Y, Abdelhafeez A, Paton E, Gosain A, Murphy A. Pyloric stenosis: an enigma more than a century after the first successful treatment. *Pediatr Surg Int.* 2017;
76. Rogers I. “Pyloric Stenosis of Infancy and Primary Hyperacidity. A Global Perspective.” *EC Paediatr.* 2016;3(1):300–5.

77. Dodge JA, Karim AA. Induction of pyloric hypertrophy by pentagastrin. An animal model for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Gut*. 1976;17(4):280–4.
78. Rogers I, Drainer IK, Dougal AJ, Black J, Logan R. Serum cholecystokinin, basal acid secretion, and infantile pyloric stenosis. *Arch Dis Child*. 1979;54(10):773–5.
79. Spitz L, Zail SS. Serum gastrin levels in congenital hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg*. 1976;11(1):33–5.
80. Shinohara K, Shimizu T, Igarashi J, Yamashiro Y, Miyano T. Correlation of Prostaglandin E2 Production and Gastric Acid Secretion in Infants With Hypertrophic Pyloric Stenosis. *JournalofPediatricSurgery*. 1998;33(10):1483–5.
81. Srivastava N, Parent J, Schamberger M. Consideration of pyloric stenosis as a cause of feeding dysfunction in children with cyanotic heart disease. *Ann Pediatr Cardiol*. 2017;10(3):298–300.
82. Kapoor R, Kancherla V, Cao Y, Oleson J, Suhl J, Canfield MA. Prevalence and descriptive epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis in the United States: A multistate, population-based retrospective study, 1999–2010. *Birth Defects Res*. 2019;111(3):159–69.
83. Vermes G, Mátrai Á, Czeizel AE, Ács N. Birth outcomes of male and female patients with infantile hypertrophic pyloric stenosis--a population-based case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(11):1777–82.
84. Honein MA, Paulozzi LJ, Himelright IM, Lee B, Cragan JD, Patterson L. Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin: a case review and cohort study. *Lancet*. 1999;354(9196):2101–5.
85. Murchison L, De Coppi P, Eaton S. Post-natal erythromycin exposure and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(12):1147–52.
86. Habbick BF, Khanna C, To T. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: a study of feeding practices and other possible causes. *Can Med Assoc J*. 1989;140(4):401–4.
87. Osifo DO, Evbuomwan I. Does exclusive breastfeeding confer protection against infantile hypertrophic pyloric stenosis? A 30-year experience in Benin City, Nigeria. *J Trop Pediatr*. 2009;55(2):132–4.
88. McAteer JP, Ledbetter DJ, Goldin AB. Role of bottle feeding in the etiology of hypertrophic pyloric stenosis. *JAMA Pediatr*. 2013;167(12):1143–9.
89. Nielsen JP, Haahr P, Haahr J. Infantile hypertrophic pyloric stenosis. Decreasing incidence. *Dan Med Bull*. 2000;47(3):223–5.
90. Persson S, Ekbom A, Granath F, Nordenskjöld A. Parallel incidences of sudden infant death syndrome and infantile hypertrophic pyloric stenosis: a common cause? *Pediatrics*. 2001;108(4):E70.

91. Lisonkova S, Joseph KS. Similarities and differences in the epidemiology of pyloric stenosis and SIDS. *Matern Child Health J.* 2014;18(7):1721–7.
92. Demian M, Nguyen S, Emil S. Early pyloric stenosis: a case control study. *Pediatr Surg Int.* 2009;5.
93. Leaphart CL, Borland K, Kane TD, Hackam DJ. Hypertrophic pyloric stenosis in newborns younger than 21 days: remodeling the path of surgical intervention. *J Pediatr Surg.* 2008;43(6):998–1001.
94. Gotley LM, Blanch A, Kimble R, Frawley K, Acworth JP. Pyloric stenosis: a retrospective study of an Australian population. *Emerg Med Australas EMA.* 2009;21(5):407–13.
95. Kokhanov A, Kumar P, Verma R. Could Increased Pyloric Transit time Differentiate Early Onset Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis: a Case Study and Review. *J Pediatr Neonatal Care.* 2017;6(5):00259.
96. Bhandarkar K. Congenital hypertrophic pyloric stenosis-a rare presentation of a common entity. *J Pediatr Neonatal Care.* 2018;8(5):208–9.
97. Georgi R, Berger M, Schnyder I, Berger S, McDougall J. Hypertrophic pyloric stenosis in a preterm infant. *Swiss Society of Neonatology;* 2014.
98. Islas-Domínguez LP et al. Hypertrophic pyloric stenosis in a preterm infant: a case report. *RevMedHospGenMéx.* 2018;81(4):217–20.
99. Stark CM, Rogers PL, Eberly MD, Nylund CM. Association of prematurity with the development of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Res.* 2015;78(2):218–22.
100. Haider N, Spicer R, Grier D. Ultrasound diagnosis of infantile hypertrophic pyloric stenosis: determinants of pyloric length and the effect of prematurity. *Clin Radiol.* 2002;57(2):136–9.
101. Takeuchi S, Tamate S, Nakahira M, Kadowaki H. Esophagitis in infants with hypertrophic pyloric stenosis: a source of hematemesis. *J Pediatr Surg.* 1993;28(1):59–62.
102. Piroutek MJ, Brown L, Thorp AW. Bilious vomiting does not rule out infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Clin Pediatr (Phila).* 2012;51(3):214–8.
103. Taylor N, Cass D, Holland A. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: Has anything changed? *J Paediatr Child Health.* 2013;49:33–7.
104. Sharma KK, Ranka P, Goyal P, Dabi DR. Gastric outlet obstruction in children: an overview with report of Jodhpur disease and Sharma's classification. *J Pediatr Surg.* 2008;43(10):1891–7.
105. Al-Mayoofa A, Daghan I. Late onset Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2018;30:22–4.

106. Wolf LL, Nijagal A, Flores A, Buchmiller TL. Late-onset hypertrophic pyloric stenosis with gastric outlet obstruction: case report and review of the literature. *Pediatr Surg Int.* 2016;32(10):1013–6.
107. Boybeyi O, Karnak I, Ekinçi S, Ciftçi AO, Akçören Z, Tanyel FC, et al. Late-onset hypertrophic pyloric stenosis: definition of diagnostic criteria and algorithm for the management. *J Pediatr Surg.* 2010;45(9):1777–83.
108. Kajal P, Bhutani N, Kadian YS. Primary acquired gastric outlet obstruction (Jodhpur disease). *J Pediatr Surg Case Rep.* 2019;40:6–9.
109. Bartlett ES, Carlisle EM, Mak GZ. Gastric outlet obstruction in a 12 year old male. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2018;31:57–9.
110. Ladd WE. Congenital hypertrophic pyloric stenosis. *J Am Med Assoc.* 1946;131(8):647.
111. O’Neill J, Coran A, Fonkalsrud E. *Pediatric Surgery.* 6th ed. Vol. 2. Elsevier Health Sciences; 2006. 1215–1224 p.
112. Benson CD, Lloyd JR. Infantile pyloric stenosis: A review of 1,120 cases. *Am J Surg.* 1964;107(3):429–33.
113. Glatstein M, Carbell G, Boddu SK, Bernardini A, Scolnik D. The changing clinical presentation of hypertrophic pyloric stenosis: the experience of a large, tertiary care pediatric hospital. *Clin Pediatr (Phila).* 2011;50(3):192–5.
114. Khatami A, Ghoroubi J, Imanzadeh F, Attaran F, Mehrafarin M, Sohrabi MR. Olive palpation, sonography and barium study in the diagnosis of hypertrophic pyloric stenosis: decline in physicians’ art. *Iran J Radiol.* 2009;6(2):87–91.
115. Fell D, Chelliah S. Infantile pyloric stenosis. *BJA CEPD Rev.* 2001;1(3):85–8.
116. Lin C-Y, Chi H, Hsu C-H, Huang F-Y, Lee H-C, Chiu N-C. Peristaltic waves in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr.* 2014 Feb;164(2):423.e1.
117. Kamata M, Cartabuke RS, Tobias JD. Perioperative care of infants with pyloric stenosis. Thomas M, editor. *Pediatr Anesth.* 2015;25(12):1193–206.
118. Kumar A, Gupta UK, Gupta P, Singh SP, Gupta M, Singh P. Study of clinical, biochemical evaluation and outcome in hypertrophic pyloric stenosis. *Int J Contemp Pediatr.* 2016;3(2):473–6.
119. Bakal U, Sarac M, Aydin M, Tartar T, Kazez A. Recent changes in the features of hypertrophic pyloric stenosis. 2016.
120. Patel RV, Wockenforth R, Milliken I, Marshall D. Infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS): it can take away your breath, alertness, wee and poo. *BMJ Case Rep.* 2013 Nov 20;2013.

121. Tigges CR, Bigham MT. Hypertrophic Pyloric Stenosis: It Can Take Your Breath Away. *Air Med J.* 2012;31(1):45–8.
122. AlMaramhy HH. Is There a Relation Between Pyloric Muscle Thickness and Clinical and Laboratory Data in Infants with Hypertrophic Pyloric Stenosis? *Indian J Surg.* 2015;77(3):827–30.
123. Hua L, Shi D, Bishop PR, Gosche J, May WL, Nowicki MJ. The Role of UGT1A1*28 Mutation in Jaundiced Infants with Hypertrophic Pyloric Stenosis. *Pediatr Res.* 2005;58(5):881–4.
124. Cohen HL, Zinn HL, Haller JO, Homel PJ, Stoane JM. Ultrasonography of pylorospasm: findings may simulate hypertrophic pyloric stenosis. *J Ultrasound Med.* 1998;17(11):705–11.
125. Faubion WA, Zein NN. Gastroesophageal Reflux in Infants and Children. *Mayo Clin Proc.* 1998;73(2):166–73.
126. Smith GA, Mihalov L, Shields BJ. Diagnostic aids in the differentiation of pyloric stenosis from severe gastroesophageal reflux during early infancy: The utility of serum bicarbonate and serum chloride. *Am J Emerg Med.* 1999;17(1):28–31.
127. Davies BW, Lindley R. The vomiting infant: pyloric stenosis. *Surg Oxf.* 2010;28(1):43–6.
128. Nam S-H, Koo SH, Chung ML, Jung YJ, Lim Y-J. Congenital Antral Web in Premature Baby. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013;16(1):49.
129. Alehossein M, Abdi S, Pourgholami M, Naseri M, Salamati P. Diagnostic Accuracy of Ultrasound in Determining the Cause of Bilious Vomiting in Neonates. *Iran J Radiol.* 2012;9(4):190–4.
130. Zhang W, Sun H, Luo F. The efficiency of sonography in diagnosing volvulus in neonates with suspected intestinal malrotation. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(42):82–7.
131. Ogunlesi TA, Kuponiyi OT, Nwokoro CC, Ogundele IO, Abe GF, Ogunfowora OB. Infantile hypertrophic pyloric stenosis with unusual presentations in Sagamu, Nigeria: a case report and review of the literature. *Pan Afr Med J.* 2016;24:114.
132. Dunn PM. Sir Frederic Still (1868-1941): the father of British paediatrics. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(4):308–10.
133. Markowitz RI. Olive without a cause: the story of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Radiol.* 2014;44(2):202–11.
134. Wallgren A. Preclinical stage of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1946;72(4):371–6.
135. Caffey J. Pediatric X-Ray Diagnosis. *Radiology.* 1948;51(1):111–3.

136. Bajaji A. Supererogate, Sophomore, Stricture:Infantile Pyloric Stenosis. *Int J Dig Dis*. 2018;04(24):1–4.
137. Hernanz-Schulman M. Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. *Radiology*. 2003;227(2):319–31.
138. Hernanz-Schulman M, Lowe LH, Johnson J, Neblett WW, Polk DB, Perez R. In Vivo Visualization of Pyloric Mucosal Hypertrophy in Infants with Hypertrophic Pyloric Stenosis: Is There an Etiologic Role? *Am J Roentgenol*. 2001;177(4):843–8.
139. Hernanz-Schulman M. Pyloric stenosis: role of imaging. *Pediatr Radiol*. 2009;39(S2):134–9.
140. Pillai M, Mohanty P. Time to stop upper gastrointestinal studies for pyloric stenosis. *Int J Contemp Pediatr*. 2016;3:1143–3.
141. Teele RL, Smith EH. Ultrasound in the Diagnosis of Idiopathic Hypertrophic Pyloric Stenosis. *N Engl J Med*. 1977;296(20):1149–50.
142. Haller JO, Slovis TL, Babcock DS, Teele RL. Early History of Pediatric Ultrasound (Circa 1960-1985). *J Ultrasound Med*. 2004;23(3):323–9.
143. Dias SC, Swinson S, Torrão H, Gonçalves L, Kurochka S, Vaz CP, et al. Hypertrophic pyloric stenosis: tips and tricks for ultrasound diagnosis. *Insights Imaging*. 2012;3(3):247–50.
144. Khan AA, Yousaf MA, Ashraf M. Role of ultrasonography in early diagnosis of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26(3):316–9.
145. Ozsvath RR, Poustchi-Amin M, Leonidas JC, Elkowitz SS. Pyloric volume: an important factor in the surgeon’s ability to palpate the pyloric “olive” in hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Radiol*. 1997;27(2):175–7.
146. Haller JO, Cohen HL. Hypertrophic pyloric stenosis: diagnosis using US. *Radiology*. 1986;161(2):335–9.
147. Eltomey MA, Ghareeb HA. Postoperative ultrasonography changes of the pylorus in infants with hypertrophic pyloric stenosis. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2014;45(3):897–902.
148. Kawahara H, Imura K, Nishikawa M, Yagi M, Kubota A. Intravenous atropine treatment in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Arch Dis Child*. 2002;87(1):71–4.
149. Miura S, Haku E, Hirai T, Marugami N, Itoh T, Tanaka T. Ultrasound follow-up of infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS) during conservative therapy: ultrasound findings as criteria for diagnosis and cure. *J Med Ultrason* 2001. 2008;35(2):51–6.
150. Yamataka A, Tsukada K, Yokoyama-Laws Y, Murata M, Lane GJ, Osawa M. Pyloromyotomy versus atropine sulfate for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg*. 2000;35(2):338–42.

151. De Backer A, Bove T, Vandenplas Y, Peeters S, Deconinck P. Contribution of endoscopy to early diagnosis of hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18:78–81.
152. Liacouras CA, Cook-Sather SD, Schreiner MS, Bellah RD. Endoscopic findings in hypertrophic pyloric stenosis: appearance in classic and evolving disease. *Gastrointest Endosc.* 1997;45(5):371–4.
153. Keys C, Johnson C, Teague W, MacKinlay G. One hundred years of pyloric stenosis in the Royal Hospital for Sick Children Edinburgh. *J Pediatr Surg.* 2015;50(2):280–4.
154. Mogeys GA. Centenary Of Hypodermic Injection. *Br Med J.* 1953;2(4847):1180–5.
155. Pandya S, Heiss K. Pyloric Stenosis in Pediatric Surgery. *Surg Clin North Am.* 2012;92(3):527–39.
156. Baniaghbal B. Rapid correction of metabolic alkalosis in hypertrophic pyloric stenosis with intravenous cimetidine: preliminary results. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(3):269–71.
157. Rogers I. Pyloric Stenosis of Infancy-The Anaesthetic Challenge. *J Clin Anesth Manag.* 2017 Apr;2(1).
158. Elanahas A, Pemberton J, Yousef Y, Flageole H. Investigating the use of preoperative nasogastric tubes and postoperative outcomes for infants with pyloric stenosis: a retrospective cohort study. *J Pediatr Surg.* 2010;45(5):1020–3.
159. Flageole HH, Pemberton J. Post-Operative Impact of Nasogastric Tubes on length of stay in infants with pyloric Stenosis (POINTS): A prospective randomized controlled pilot trial. *J Pediatr Surg.* 2015;50(10):1681–5.
160. Touloukian RJ. Pediatric surgery between 1860 and 1900. *J Pediatr Surg.* 1995;30(7):911–6.
161. Taylor S. Pyloric stenosis before and after Ramstedt. *Arch Dis Child.* 1959;34(173):20–3.
162. Raffensperger J. Pierre Fredet and pyloromyotomy. *J Pediatr Surg.* 2009;44(9):1842–5.
163. Georgoula C, Gardiner M. Pyloric stenosis a 100 years after Ramstedt. *Arch Dis Child.* 2012;97(8):741–5.
164. Shaw A. Ramstedt and the centennial of pyloromyotomy. *J Pediatr Surg.* 2012;47(7):1433–5.
165. Onwubiko C, Berch BR, Sawaya DE, Nakayama DK, Blewett CJ. The evolution of the treatment of pyloric stenosis. 1916;4.
166. Tan KC, Bianchi A. Circumbilical incision for pyloromyotomy. *Br J Surg.* 1986;73(5):399.

167. Turial S, Enders J, Schier F, Santos M. Comparison of a Novel Technique of the Microlaparoscopic Pyloromyotomy to Circumbilical and Weber–Ramstedt Approaches. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(7):1136–42.
168. Donnetlan W, Cobb M. Intraabdominal Pyloromyotomy. *J Pediatr Surg.* 1991;6(2):174–5.
169. Gauderer M. Experience with a nonlaparoscopic, transumbilical, intracavitary pyloromyotomy. *J Pediatr Surg.* 2008;43(5):884–8.
170. Eltayeb A, Othman M. Supraumbilical Pyloromyotomy: A Comparative Study Between Intracavitary and Extracavitary Techniques. *J Surg Educ.* 2011;68(2):134–7.
171. Nofal AH, Almetaher H, Ebeid A. Pyloromyotomy for infantile hypertrophic pyloric stenosis using a modification of the Tan and Bianchi circumumbilical approach. *Ann Pediatr Surg.* 2016;12:1–4.
172. Ruf WR, Boeckman CR. An instrument for pyloromyotomy. *Am J Surg.* 1969;117(5):761–2.
173. Ross A, Johnson PRV. Infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Surg Oxf.* 2016;34(12):609–11.
174. Oldham K, Calkins C, Themes UFO. Congenital Pyloric Stenosis and Duodenal Obstruction. *Basicmedical Key.* 2016.
175. Alain JL, Grousseau D, Longis B, Ugazzi M, Terrier G. Extramucosal pyloromyotomy by laparoscopy. *Eur J Pediatr Surg.* 1996;6(1):10–2.
176. Sathya C, Wayne C, Gotsch A, Vincent J, Sullivan KJ, Nasr A. Laparoscopic versus open pyloromyotomy in infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(3):325–33.
177. Fujimoto T, Lane GJ, Segawa O, Esaki S, Miyano T. Laparoscopic extramucosal pyloromyotomy versus open pyloromyotomy for infantile hypertrophic pyloric stenosis: which is better? *J Pediatr Surg.* 1999;34(2):370–2.
178. Lansdale N, Al-Khafaji N, Green P, Kenny SE. Population-level surgical outcomes for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg.* 2018;53(3):540–4.
179. Oomen MWN, Hoekstra LT, Bakx R, Ubbink DT, Heij HA. Open versus laparoscopic pyloromyotomy for hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis focusing on major complications. *Surg Endosc.* 2012;26(8):2104–10.
180. Craig R, Deeley A. Anaesthesia for pyloromyotomy. *BJA Educ.* 2018;18(6):173–7.
181. Graham KA, Laituri CA, Markel TA, Ladd AP. A review of postoperative feeding regimens in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg.* 2013;48(10):2175–9.

182. Jobson M, Hall NJ. Contemporary management of pyloric stenosis. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(4):219–24.
183. Sullivan KJ, Chan E, Vincent J, Iqbal M, Wayne C, Nasr A. Feeding Post-Pyloromyotomy: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(1).
184. Kelay A, Hall N. Perioperative Complications of Surgery for Hypertrophic Pyloric Stenosis. *Eur J Pediatr Surg.* 2018;28(02):171–5.
185. Waldron LS, St. Peter SD, Muensterer OJ. Management and Outcome of Mucosal Injury During Pyloromyotomy-An Analytical Survey Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2015;25(12):1044–6.
186. Ein S, Masiakos P, Ein A. The ins and outs of pyloromyotomy: what we have learned in 35 years. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(5):467–80.
187. Mullassery D, Mallappa S, Shariff R, Craigie RJ, Losty PD, Kenny SE. Negative exploration for pyloric stenosis – Is it preventable? *BMC Pediatr.* 2008;8(1):37.
188. Cook-Sather SD, Tulloch HV, Liacouras CA, Schreiner MS. Gastric fluid volume in infants for pyloromyotomy. *Can J Anaesth.* 1997;44(3):278–83.
189. Cartabuke RS, Tobias JD, Rice J, Tumin D. Current perioperative care of infants with pyloric stenosis: comparison of survey results. *J Surg Res.* 2018;223:244–50.
190. St. Peter SD, Tsao K, Sharp SW, Holcomb GW, Ostlie DJ. Predictors of emesis and time to goal intake after pyloromyotomy: analysis from a prospective trial. *J Pediatr Surg.* 2008;43(11):2038–41.
191. Markel TA, Scott MR, Stokes SM, Ladd AP. A randomized trial to assess advancement of enteral feedings following surgery for hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg.* 2017;52(4):534–9.
192. Cappiello CD, Strauch E. A rare case of recurrent hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2014;2(12):519–21.
193. Muramori K, Nagasaki A, Kawanami T. Ultrasonographic Serial Measurements of the Morphologic Resolution of the Pylorus After Ramstedt Pyloromyotomy for Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. *J Ultrasound Med.* 2007;26(12):1681–7.
194. Gumayan R, Sandoval J. Operative Management of Recurrent Hypertrophic Pyloric Stenosis: A Case Report and Review of the Literature. *SM Min Inv Surg.* 2017;1(1):1004.
195. Iranmanesh AM, Pawley BK, Rice MM, Richer EJ. Imaging findings in infants with recurrent vomiting after pyloromyotomy: a pictorial review. *Emerg Radiol.* 2015;22(6):691–5.
196. Zakaria OM. Non-laparoscopic minimal surgical approach to pyloromyotomy: An experience from a challenged resource setting. *Afr J Paediatr Surg.* 2016;13(4):189–92.

197. Holcomb G, Murphy P, Ostlie D. Ashcraft's pediatric surgery. 6th ed. Vol. 29. Elsevier Inc.; 2014. 403–13 p.
198. Siddiquia S, Heidelb E, Angel C, Kennedy A. Pyloromyotomy: randomized control trial of laparoscopic vs open technique. *J Pediatr Surg.* 2012;47(1):93–8.
199. Jia W-Q, Tian J-H, Yang K-H, Ma B, Liu Y-L, Zhang P. Open versus laparoscopic pyloromyotomy for pyloric stenosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr Surg.* 2011;21(2):77–81.
200. Binet A, Klipfel C, Meignan P, Bastard F, Cook AR, Braïk K. Laparoscopic pyloromyotomy for hypertrophic pyloric stenosis: a survey of 407 children. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(4):421–6.
201. Handu A, Jadhav V, Deepak J, Aihole J. Laparoscopic pyloromyotomy: Lessons learnt in our first 101 cases. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2014;19(4):213–7.
202. Hukeri A, Gupta A, Kothari P, Dikshit V, Kekre G, Patil P. Our experience of laparoscopic pyloromyotomy with ultrasound-guided parameters. *J Minimal Access Surg.* 2019;15(1):51–5.
203. Henderson L, Hussein N, Patwardhan N, Dagash H. Outcomes During a Transition Period from Open to Laparoscopic Pyloromyotomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2018;28(4):481–5.
204. Marks IH, Chang DC, Masiakos PT, Kelleher CM. Is all-cause readmission an appropriate performance measure for pediatric surgeons? A case study in pyloromyotomy. *J Pediatr Surg.* 2017;52(9):1426–9.
205. Ndongo R, Tolefac PN, Tambo FFM, Abanda MH, Ngowe MN, Fola O. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: a 4-year experience from two tertiary care centres in Cameroon. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):33.
206. Sauer LW. A further contribution to the study of pyloric stenosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1921;22(2):166.
207. Tisdall F, Polle M, Brown A. Pyloric stenosis of infants. Vol. 2. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*; 1927. 180–186 p.
208. Haas S. Congenital hypertrophic pyloric stenosis and its treatment by atropin. 1922; 79: 1314–8. *JAMA.* 1922;79:1314–8.
209. Parsons LG. The Treatment of Pyloric Stenosis of Infants. *Proc Sect Study Child.* 1924;18(28):29–34.
210. Jacoby NM. Pyloric stenosis: selective medical and surgical treatment; 50 successive cases without a death or failed medical treatment. *Br Med J.* 1946;1:721.
211. Jacoby N. Pyloric stenosis: selective medical and surgical treatment. A Survey of Sixteen Years' Experience. *Lancet.* 1962;1(7221):119–21.

212. Corner BD. Hypertrophic Pyloric Stenosis in Infancy Treated with Methyl Scopolamine Nitrate. *Arch Dis Child*. 1955;30(152):377–86.
213. Mellin GW, Santulli TV, Altman HS. Congenital pyloric stenosis. *J Pediatr*. 1965;66(3):649–57.
214. Gisser JM, Hill ID. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics. *J Pediatr*. 2015;166(3):649–57.
215. Nagita A, Yamaguchi J, Amemoto K, Yoden A, Yamazaki T, Mino M. Management and ultrasonographic appearance of infantile hypertrophic pyloric stenosis with intravenous atropine sulfate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23(2):172–7.
216. Shino Y, Doi M, Furuichi Y, Nakai H, Kinoshita S. Hypertrophic pyloric stenosis treated with co-administration of nitroglycerin and atropine sulfate. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2018;39:11–3.
217. Fan J, Shi Y, Cheng M, Zhu X, Wang D. Treating idiopathic hypertrophic pyloric stenosis with sequential therapy: A clinical study: Hypertrophic pyloric stenosis. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(7):734–8.
218. Wu S-F, Lin H-Y, Huang F-K, Chen A-C, Su B-H, Li C-I, et al. Efficacy of Medical Treatment for Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis: A Meta-analysis. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(6):515–21.
219. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: Goodman & Gilman's; 2011. 219–38 p.
220. Kawahara H, Imura K, Yagi M, Kubota A, Okada A. Motor abnormality in the gastroduodenal junction in patients with infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg*. 2001;36(11):1641–5.
221. Asai M, Katsube Y, Takita Y, Okada T, Hajikano M, Fujimatsu M. Intravenous Atropine Treatment in Hypertrophic Pyloric Stenosis: Evaluation by Clinical Course and Imaging. *J Nippon Med Sch*. 2007;74(1):50–4.
222. Lauriti G, Cascini V, Chiesa P, Pierro A, Zani A. Atropine Treatment for Hypertrophic Pyloric Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Pediatr Surg*. 2018;28(05):393–9.
223. Andropoulos DB. Effect of Anesthesia on the Developing Brain: Infant and Fetus. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43(1):1–11.
224. Backeljauw B, Holland SK, Altaye M, Loepke AW. Cognition and Brain Structure Following Early Childhood Surgery With Anesthesia. *Pediatrics*. 2015;136(1):1–12.
225. Loughran-Fowlds A, McDowell DT, Galea C, Halliday R, Walker K, Badawi N. Developmental outcome at 3 years of age of infants following surgery for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(3):357–63.

226. Sun WM, Doran SM, Jones KL, Davidson G, Dent J, Horowitz M. Long-term effects of pyloromyotomy on pyloric motility and gastric emptying in humans. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):92–100.
227. Lüdtke FE, Bertus M, Voth E, Michalski S, Lepsien G. Gastric emptying 16 to 26 years after treatment of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg.* 1994;29(4):523–6.
228. Saps M, Bonilla S. Early Life Events: Infants with Pyloric Stenosis Have a Higher Risk of Developing Chronic Abdominal Pain in Childhood. *J Pediatr.* 2011 Oct;159(4):551–554.e1.
229. Puri A, Lal B, Nangia S. A Pilot Study on Neonatal Surgical Mortality: A Multivariable Analysis of Predictors of Mortality in a Resource-Limited Setting. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2019;24(1):36–44.
230. Koike Y, Uchiada K, Nakazawa M. Predictive factors of negative outcome in initial atropine therapy for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Int.* 2013;55:619–23.
231. Benjamin SB, Glass RL, Cattau EL, Miller WB. Preliminary experience with balloon dilation of the pylorus. *Gastrointest Endosc.* 1984;30(2):93–5.
232. Hayashi AH, Giacomantonio JM, Lau HYC, Gillis DA. Balloon catheter dilatation for hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg.* 1990;25(11):1119–21.
233. Zhang Y, Nie Y, Xiao X, Yu N, Li Q, Deng L. Treatment of congenital hypertrophic pyloric stenosis with endoscopic pyloromyotomy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2008;46(4):247–51.
234. Iburguen-Secchia E. Endoscopic pyloromyotomy for congenital pyloric stenosis. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(4):598–600.
235. Yokoyama S, Uyama S, Iwagami H, Yamashita Y. Successful combination of endoscopic pyloromyotomy and balloon dilatation for hypertrophic pyloric stenosis in an older child: A novel procedure. *Surg Case Rep.* 2016;2(1):145.
236. Khoshoo V, Noel RA, LaGarde D, Buras F, Gilger MA. Endoscopic Balloon Dilatation of Failed Pyloromyotomy in Young Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23(4):447.
237. Nasr A, Ein SH, Connolly B. Recurrent pyloric stenosis: to dilate or operate? A preliminary report. *J Pediatr Surg.* 2008;43(2):e17–20.
238. Shim K-N. Endoscopic Dilation and Stenting for Pyloric Stenosis. In: Chun HJ, Yang S-K, Choi M-G, editors. *Therapeutic Gastrointestinal Endoscopy: A Comprehensive Atlas.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 355–66.
239. Malcom GE, Raio CC, Del Rios M, Blaivas M, Tsung JW. Feasibility of Emergency Physician Diagnosis of Hypertrophic Pyloric Stenosis Using Point-of-Care Ultrasound: A Multi-Center Case Series. *J Emerg Med.* 2009;37(3):283–6.

240. Pollock WF, Norris WJ. Dr. Conrad Ramstedt and pyloromyotomy. *Surgery*. 1957;42(5):966–70.
241. Taghai K, Powell E, Pate B, McBride C. The treatment of pyloric stenosis: Evolution in practice. *J Paediatr Child Health*. 2017;53:1105–10.
242. Rollins MD, Shields MD, Quinn RJ, Wooldridge MA. Pyloric stenosis: congenital or acquired? *Arch Dis Child*. 1989;64(1):138–9.
243. Safford SD, Pietrobon R, Safford KM, Martins H, Skinner MA, Rice HE. A study of 11,003 patients with hypertrophic pyloric stenosis and the association between surgeon and hospital volume and outcomes. *J Pediatr Surg*. 2005;40(6):967–73.
244. Hedback G, Abrahamsson K, Husberg B, Granholm T, Oden A. The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis in Sweden 1987-96. *Arch Dis Child*. 2001;85(5):379–81.
245. Al-Ghazwany et al. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: a single institution's experience. *Ann Pediatr Surg*. 2012;8(2):39–41.
246. MacMahon B. The Continuing Enigma of Pyloric Stenosis of Infancy: A Review. *Epidemiology*. 2006;17(2):195–201.
247. Liao Z, Li Z-S, Zhang W-J, Zou D-W, Xue X-C, Zhang X-K. Gastrointestinal: Infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct;22(10):1692–1692.
248. Wilkinson DJ, Chapman RA, Owen A, Olpin S, Marven SS. Hypertrophic pyloric stenosis: predicting the resolution of biochemical abnormalities. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(7):695–8.
249. Aboagye J, Goldstein SD, Salazar JH, Papandria D, Okoye MT, Al-Omar K. Age at presentation of common pediatric surgical conditions: Reexamining dogma. *J Pediatr Surg*. 2014;49(6):995–9.
250. Schechter R, Torfs CP, Bateson TF. The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1997;11(4):407–27.
251. Ali K, Haddad M. Early Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis: Surgery at 26 Hours of Age. *Eur J Pediatr Surg*. 1996;6(04):233–4.
252. Huang I-F, Tiao M-M, Chiou, Christine C., Shih H-H, Hu H-H. Infantile hypertrophic pyloric stenosis before 3 weeks of age in infants and preterm babies. *Pediatr Int*. 2011;53(1):18–23.
253. Costanzo CM, Vinocur C, Berman L. Prematurity Affects Age of Presentation of Pyloric Stenosis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(2):127–31.
254. Katumba-Lunyanya J, Misra I, Chawda N, Erumbala G. Can you be too premature to develop pyloric stenosis? *BMJ Case Rep*. 2012;2012.

255. Czeizel A. Birthweight distribution in congenital pyloric stenosis. *Arch Dis Child*. 1972;47(256):978–80.
256. Walker K, Halliday R, Holland AJA, Karskens C, Badawi N. Early developmental outcome of infants with infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg*. 2010;45(12):2369–72.
257. Wang J, Waller DK, Hwang L-Y, Taylor LG, Canfield MA. Prevalence of infantile hypertrophic pyloric stenosis in Texas, 1999-2002. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(11):763–7.
258. van der Schouw et al. Diagnosis of Hypertrophic Pyloric Stenosis: Value of Sonography When Used in Conjunction with Clinical Findings and Laboratory Data. *AJR*. 1994;163:905–9.
259. Rohrschneider WK, Mittnacht H, Darge K, Tröger J. Pyloric muscle in asymptomatic infants: sonographic evaluation and discrimination from idiopathic hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Radiol*. 1998;28(6):429–34.
260. Swischuk LE, Hayden CK, Stansberry SD. Sonographic pitfalls in imaging of the antropyloric region in infants. *RadioGraphics*. 1989;9(3):437–47.
261. Chan SM, Chan EKW, Chu WCW, Cheung ST, Tam YH, Lee KH. Hypertrophic pyloric stenosis in a newborn: a diagnostic dilemma. *Hong Kong Med J*. 2011;17(3):245–7.
262. Ormarsson O, Haugen S, Juul I. Gastric Outlet Obstruction Caused by Heterotopic Pancreas. *Eur J Pediatr Surg*. 2003;13(6):410–3.
263. Peng JS, Ritter K, Hamadeh F, Seifarth FG. Asymmetric Hypertrophic Pyloric Stenosis with Concurrent Pancreatic Rest Presenting as Gastric Outlet Obstruction. *J Pediatr*. 2016;174:273-273.e1.
264. Kim SH, Yoo TK, Kim HY, Jung SE, Park KW. How Should the Pyloric Submucosal Mass Coexisting with Hypertrophic Pyloric Stenosis Be Treated?: A Case of Pyloric Ectopic Pancreas with Hypertrophic Pyloric Stenosis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014;17(3):196–200.
265. Ayaz ÜY, Döğen ME, Dilli A, Ayaz S, Api A. The use of ultrasonography in infantile hypertrophic pyloric stenosis: do the patient's age and weight affect pyloric size and pyloric ratio? 2015, Vol. 17, no. 1, 28-33. *Med Ultrason*. 2015;17(1):28–33.
266. Cogley JR, O'Connor SC, Houshyar R, Dulaimy KA. Emergent Pediatric US: What Every Radiologist Should Know. *RadioGraphics*. 2012;32(3):651–65.
267. Houben C, Rudolf O, Misra D. Diagnosing Hypertrophic Pyloric Stenosis: Does Size Matter? *Eur J Pediatr Surg*. 1999;9(06):373–5.
268. Said M, Shaul DB, Fujimoto M, Radner G, Sydorak RM, Applebaum H. Ultrasound Measurements in Hypertrophic Pyloric Stenosis: Don't Let the Numbers Fool You. *Perm J*. 2012;16(3):25–7.

269. Kofoed P-EL, Høst A, Elle B, Larsen C. Hypertrophic pyloric stenosis: determination of muscle dimensions by ultrasound. *Br J Radiol.* 1988;61(721):19–20.
270. Lamki N, Athey PA, Round ME, Watson AB, Pflieger MJ. Hypertrophic pyloric stenosis in the neonate--diagnostic criteria revisited. *Can Assoc Radiol J.* 1993;44(1):21–4.
271. Riccabona M, Weitzer C, Lindbichler F, Mayr J. Sonography and color Doppler sonography for monitoring conservatively treated infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Ultrasound Med.* 2001;20(9):997–1002.
272. Iqbal CW, Rivard DC, Mortellaro VE, Sharp SW, St. Peter SD. Evaluation of ultrasonographic parameters in the diagnosis of pyloric stenosis relative to patient age and size. *J Pediatr Surg.* 2012;47(8):1542–7.
273. Al-Jazaeri A, Al-Shehri A, Zamakhshary M, Al-Zahem A. Can the duration of vomiting predict postoperative outcomes in hypertrophic pyloric stenosis? *Ann Saudi Med.* 2011;31(6):609–12.
274. Feng Z, Nie Y, Zhang Y, Li Q, Xia H, Gong S. The Clinical Features of Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis in Chinese Han Population: Analysis from 1998 to 2010. *PLoS ONE.* 2014;9(2):562–74.
275. Li J, Gao W, Zhu J, Zuo W, Liu X. Epidemiological and clinical characteristics of 304 patients with infantile hypertrophic pyloric stenosis in Anhui Province of East China, 2012–2015. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(20):2742–7.
276. Acker SN, Garcia AJ, Ross JT, Somme S. Current trends in the diagnosis and treatment of pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(4):363–6.
277. Vinycomb TI, Laslett K, Gwini SM, Teague W, Nataraja RM. Presentation and outcomes in hypertrophic pyloric stenosis: An 11-year review. *J Paediatr Child Health.* 2019;24.
278. Poon TSC, Zhang A-L, Cartmill T, Cass DT. Changing patterns of diagnosis and treatment of infantile hypertrophic pyloric stenosis: A clinical audit of 303 patients. *J Pediatr Surg.* 1996;31(12):1611–5.
279. Hsu P, Klimek J, Nanan R. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: Does size really matter?: Infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Paediatr Child Health.* 2014;50(10):827–8.
280. Seyi-Olajide JO, Ladipo-Ajayi OA, Ademuyiwa AO, Elebute OA, Alakaloko FM, Bode CO. Infantile hypertrophic pyloric stenosis and bilious vomiting: An unusual presentation. *J Clin Sci.* 2017;14(4):207–8.
281. Meissner PE, Engelmann G, Troeger J, Linderkamp O, Nuetzenadel W. Conservative treatment of infantile hypertrophic pyloric stenosis with intravenous atropine sulfate does not replace pyloromyotomy. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(12):1021–4.

282. Konturek SJ, Biernat J, Oleksy J, Rehfeld JF, Stadil F. Effect of Atropine on Gastrin and Gastric Acid Response to Peptone Meal. *J Clin Invest.* 1974;54(3):593–7.
283. Singh UK, Kumar R, Suman S. Successful management of infantile hypertrophic pyloric stenosis with atropine sulfate. *Indian Pediatr.* 2001;38(10):1099–105.
284. Huang Y-C, Su B-H. Medical treatment with atropine sulfate for hypertrophic pyloric stenosis. *Acta Paediatr Taiwan.* 2004;45(3):136–40.
285. Sretenovic A, Smoljanic Z, Korac G, Sindjic S, Lukac M, Krstic Z. Conservative treatment of hypertrophic pyloric stenosis in children. *Srp Arh Celok Lek.* 2004;132(1):93–6.
286. Lukac M, Antunovic SS, Vujovic D, Pavicevic P, Jesic M, Krstajic T. Is abandonment of nonoperative management of hypertrophic pyloric stenosis warranted? *Eur J Pediatr Surg.* 2013;23(1):80–4.
287. Kawahara H, Takama Y, Yoshida H, Nakai H, Okuyama H, Kubota A. Medical treatment of infantile hypertrophic pyloric stenosis: should we always slice the “olive”? *J Pediatr Surg.* 2005;40(12):1848–51.
288. Takeuchi M, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S. Pyloromyotomy versus i.v. atropine therapy for the treatment of infantile pyloric stenosis: Nationwide hospital discharge database analysis: Atropine therapy for pyloric stenosis. *Pediatr Int.* 2013;55(4):488–91.
289. Singh UK, Kumar R, Prasad R. Oral Atropine Sulfate for Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. *Indian Pediatr.* 2005;42(17):473–5.
290. Kanto J, Klotz U. Pharmacokinetic implications for the clinical use of atropine, scopolamine and glycopyrrolate. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988;32(2):69–78.
291. Bizzocchi A, Metz D. Treating Pyloric Stenosis Medically in a Resource Poor Setting. *Ann Pediatr Child Health.* 2016;4(1):1095.
292. Sandora TJ, Fung M, Melvin P, Graham DA, Rangel SJ. National Variability and Appropriateness of Surgical Antibiotic Prophylaxis in US Children’s Hospitals. *JAMA Pediatr.* 2016;170(6):570–6.
293. Kim S, Lau S, Lee S. Pyloromyotomy: A Comparison of Laparoscopic, Circumumbilical, and Right Upper Quadrant Operative Techniques. *J Am Coll Surg.* 2005;201(1):66–70.
294. Katz M, Schwartz M, Moront M. | Prophylactic antibiotics do not decrease the incidence of wound infections after laparoscopic pyloromyotomy. *J Pediatr Surg.* 2011;46(6):1086–8.
295. Castellani C, Peschaut T, Schippinger M, Saxena A. Postoperative emesis after laparoscopic pyloromyotomy in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Acta Paediatr.* 2014;103(2):84–7.

296. Hall NJ, Eaton S, Seims A, Leys CM, Densmore JC, Calkins CM. Risk of incomplete pyloromyotomy and mucosal perforation in open and laparoscopic pyloromyotomy. *J Pediatr Surg.* 2014;49(7):1083–6.
297. Ostlie DJ, Woodall III CE, Wade KR, Snyder CL, Gittes GK, Sharp RJ, et al. An effective pyloromyotomy length in infants undergoing laparoscopic pyloromyotomy. *Surgery.* 2004;136(4):827–32.
298. Bensard DD, Hendrickson RJ, Clark KS, Giesting KJ, Kokoska ER. Use of Ultrasound Measurements to Direct Laparoscopic Pyloromyotomy in Infants. *JSLs.* 2010;14(4):553–7.
299. van Heurn LWE, Vos P, Sie G. Recurrent vomiting after successful pyloromyotomy. *Pediatr Surg Int.* 1999;15(5–6):385–6.
300. Ankermann T, Engler S, Partsch C. Repyloromyotomy for recurrent infantile hypertrophic pyloric stenosis after successful first pyloromyotomy. *J Pediatr Surg.* 2002;37(11):1–2.
301. Hiller D, Petty J, Sieren L. Recurrent Pyloric Stenosis: A Rare Entity. *Am Surg.* 2015;81(9):330–1.
302. Al-Ansari A, Altokhais TI. Recurrent pyloric stenosis: Recurrent pyloric stenosis. *Pediatr Int.* 2016;58(7):619–21.
303. Louati H, Zitouni H, Belhajmansour M, Ben Dhaou M, Jallouli M, Mhiri R. A Difficult Recurrent Hypertrophic Pyloric Stenosis. *J Neonatal Surg.* 2017;6(2):48.
304. Chiu S, Gilbert J. Recurrent pyloric stenosis: a form of the incomplete pyloromyotomy. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2018;29:14–7.
305. Owen RP, Almond SL, Humphrey GME. Atropine sulphate: rescue therapy for pyloric stenosis. *BMJ Case Rep.* 2012;2012.
306. Cubas RF, Longshore S, Rodriguez S, Tagge E, Baerg J, Moores D. Atropine: A Cure for Persistent Post Laparoscopic Pyloromyotomy Emesis? *J Neonatal Surg.* 2017;6(1):2.
307. Flageole HH, Pemberton J. Post-Operative Impact of Nasogastric Tubes on length of stay in infants with pyloric Stenosis (POINTS): A prospective randomized controlled pilot trial. *J Pediatr Surg.* 2015 Oct;50(10):1681–5.
308. Leahy A, Fitzgerald RJ. The influence of delayed feeding on postoperative vomiting in hypertrophic pyloric stenosis. *Br J Surg.* 1982;69(11):658–9.
309. Scharli A, Leditschke J J. Gastric motility after pyloromyotomy in infants: A reappraisal of postoperative feeding. *Surgery.* 1968;64(6):1133–7.
310. Wheeler RA, Najmaldin AS, Stoodley N, Griffiths DM, Burge DM, Atwell JD. Feeding regimens after pyloromyotomy. *Br J Surg.* 1990;77(9):1018–9.

311. Puapong D, Kahng D, Ko A, Applebaum H. Ad libitum feeding: Safely improving the cost-effectiveness of pyloromyotomy. *J Pediatr Surg.* 2002;37(12):1667–8.
312. Lee ACH, Munro FD, MacKinlay GA. An Audit of Post-Pyloromyotomy Feeding Regimens. *Eur J Pediatr Surg.* 2001;11(1):12–4.
313. Leinwand MJ, Shaul DB, Anderson KD. A standardized feeding regimen for hypertrophic pyloric stenosis decreases length of hospitalization and hospital costs. *J Pediatr Surg.* 2000;35(7):1063–5.
314. Clayton JT, Reisch JS, Sanchez PJ, Fickes JL, Portillo CM, Chen LE. Postoperative Regimentation Of Treatment Optimizes Care and Optimizes Length of Stay (Protocol) after pyloromyotomy. *J Pediatr Surg.* 2015;50(9):1540–3.
315. Acker SN, Kulungowski AM, Hodges M, Crombleholme TM, Somme S, Partrick DA. Pyloric stenosis-postoperative care on a nonsurgical ward. *J Surg Res.* 2015;199(1):149–52.
316. Adibe OO, Nichol PF, Flake AW, Mattei P. Comparison of outcomes after laparoscopic and open pyloromyotomy at a high-volume pediatric teaching hospital. *J Pediatr Surg.* 2006 Oct;41(10):1676–8.
317. Castellani C, Peschaut T, Schippinger M, Saxena A. Postoperative emesis after laparoscopic pyloromyotomy in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Acta Paediatr.* 2014 Feb;103(2):e84–7.
318. Lee LK, Burns RA, Dhamrait RS, Carter HF, Vadi MG, Grogan TR. Retrospective Cohort Study on the Optimal Timing of Orogastric Tube/Nasogastric Tube Insertion in Infants With Pyloric Stenosis. *Anesth Analg.* 2018;30(30):1–8.
319. Alhassani A. Infantile hypertrophic pyloric stenosis:Postoperative management without prolonged fasting or nasogastric tube. *Basrah J Surg.* 2015;50–4.

Spisak skraćenica

IHSP	infantilna hipertrofična stenoza pilorusa
HSP	hipertrofična stenoza pilorusa
HCl	hlorovodonična kiselina
VIP	vazoaktivni intestinalni peptid
NO	azot oksid
NOs	azot oksid sintetaza
ICC	intestinalne ćelije Cajal
nNOS	gen za azot oksid sintetazu
TRPc	transient receptor potential channel
Ach	acetilholin
AchE	acetilholinesteraza
IGF-I	insulinu sličan faktor rasta
PDGF-BB	platelet derived growth factor BB
PPHN	perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta
PG	prostaglandini
PGE ₂	prostaglandin E ₂
PGF _{2α}	prostaglandin F _{2α}
SIDS	sindroma iznenadne dojenačke smrti
UZ	ultrazvuk
GIE	fleksibilna gornja gastrointestinalna endoskopija
HCl	hlorovodonična kiselina
NaCl	natrijum-hlorid
KCl	kalijum-hlorid
IPP	inhibitori protonske pumpe

NGS	nazogastrična sonda
iv	intravenski
UDK	Univerzitetaska dečja klinika
PTM	porođajna telesna masa
TMP	telesna masa na prijemu u bolnicu
HHA	hipohloremijska alkalozna
DPM	debljina pilorusnog mišića
DP	dužina pilorusa

Biografija

Dragana (Radivoje) Vujović rođena je 21.07.1969. godine u Prištini. Medicinski fakultet je upisala 1987. godine u Prištini, a diplomirala je 1993. godine sa srednjom ocenom 8,43. U periodu od 1993-2004. godine bila je zaposlena na Hirurškoj klinici KBC Priština na odeljenju dečje hirurgije. Specijalizaciju iz dečje hirurgije započela je na Medicinskom fakultetu u Prištini oktobra 1995. godine a specijalistički ispit položila je decembra 2000. godine na Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu, sa odličnim uspehom. Od oktobra 2004. godine je u stalnom radnom odnosu u na Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. Magistarsku tezu pod nazivom “Invaginacije creva kod dece” odbranila je 2012. godine na Medicinskom fakultetu u Prištini sa sadeštem u Kosovskoj Mitrovici. Diplomu Primarijusa dobila je juna 2015. godine, a u u zvanje kliničkog asistenta Medicinskog fakulteta u Beogradu, za nastavni predmet Hirurgija sa anesteziologijom - nastavna baza Univerzitetna dečja klinika, izabrana je februara 2017. godine.

U više navrata bila je na stručnim usavršavanjima u zemlji i inostranstvu kao učesnik tečajeva posvećenih tretmanu ano-rektalnih anomalija: 2004. kao član Organizacionog komiteta i učesnik u realizaciji i multimedijalnoj prezentaciji, a u saradnji sa Centrom za kontinuiranu edukaciju Medicinskog fakulteta u Beogradu, kurs pod rukovodstvom Prof Alberta Pene, na Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu; 2010. kurs u organizaciji Evropskog udruženja dečjih hirurga (EUPSA) u Sarajevu, BIH, kao i 2012. kurs pod rukovodstvom Prof Marc Lewitta, na Klinici za dečju hirurgiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

Autor je i koautor u 95 stručnih radova i publikacija, od kojih je 7 objavljeno u časopisima indeksiranim u CC/SCI bazi podataka.

Član je Srpskog lekarskog društva, Sekcije za dečju hirurgiju i Sekcije za perinatologiju Srpskog lekarskog društva i Evropskog udruženja dečjih hirurga (EUPSA).

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Dragana Vujović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Analiza prediktivnih faktora ishoda lečenja hipertrofične stenozе pilorusа primenom rastvora atropine sulfata“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 15. jula 2019. godine

Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Dragana Vujović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „Analiza prediktivnih faktora ishoda lečenja hipertrofične stenozе pilorusa primenom rastvora atropine sulfata“

Mentor Prof. dr Marija Lukač

Komentor _____

Potpisani Dragana Vujović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 15. jula 2019. godine

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Analiza prediktivnih faktora ishoda lečenja hipertrofične stenoze pilorusa primenom rastvora atropine sulfata“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda



U Beogradu, 15. jula 2019. godine