

저소득, 중간 소득, 고소득 국가에서 선천성 기형의 관리 및 결과:
다기관, 국제, 전향적 코호트 시험



Global PaedSurg Research Collaboration: 전 세계적으로 수술을 필요로 하는 신생아 및 소아에 대한 업무를 담당하는 외과 전문의, 마취과 전문의, 소아과 전문의, 간호사, 관련 의료 전문가로 구성된 다기관 공동 연구



paedsurg.research@gmail.com



www.globalpaedsurg.com



[@GlobalPaedSurg](https://twitter.com/GlobalPaedSurg)

임상시험 계획서 v7

2018년 6월 7일

ClinicalTrials.gov에 등록 예정인 임상시험 계획서

이 임상시험 계획서는 다른 언어로 이용할 수 있다

목차

요약	4
서론	5
목표	11
목적	11
방법	11
시험 설계:	11
협력 시험자 모집:	11
저자권:	11
협력 시험자 및 병원의 선정 기준:	12
팀의 구성:	12
환자 선정 및 제외 기준:	13
기간:	13
연속적 환자 식별 방법:	14
환자의 시험 중복 참여를 방지하는 방법:	14
결과 척도 및 환자 자료 수집:	14
자료 수집 도구:	15
시험기관 자료 수집:	16
자료 검증:	16
표본 크기 산출:	17
추정 시험 집단:	18
예비 시험(Pilot study):	18
자료 분석:	18
자료의 보관, 관리 및 공유:	19
현지 시험 승인/윤리적 고려사항:	20
자금 지원:	21
한계:	21
연구 역량 강화:	22
배포:	23
결과:	24

부록	25
1. Collaborator roles	25
2. 자료 수집 양식에서 이용하는 용어 모음	27
3. 자료 수집 양식	30
4. Institutional survey	37
5. Validation survey to be completed by the collaborators who undertook the original data collection	40
6. Validation Survey to be undertaken by the Independent Validating Collaborators	43
7. King's College London Research Ethics Office Guidelines (June 2016, Version 1).	46
8. Letter from the Study Steering Committee confirming audit status	48
9. Letter from King's College London Research Ethics Committee	49
10. Letter from King's College Hospital NHS Foundation Trust	50
References	51

요약

배경: 제한적인 문헌이 존재하기는 하지만, 선천성 기형은 전 세계적으로 5세 이하 어린이의 주요 사망 원인 중 다섯 번째가 될 정도로 증가해 왔으며 특히 저소득 및 중간 소득 국가(LMIC)에서 이러한 사망의 대부분이 발생한다.

목적: 선천성 기형에 대해 다기관 전향적 코호트 시험을 실시하여, 전 세계적으로 LMIC와 고소득 국가(HIC) 간의 결과를 비교한다.

방법: 전 세계에서 시험에 참여할 소아의 외과적 치료 전문가로 구성된 Global PaedSurg Research Collaboration을 설립될 것이다; 협력 시험자들은 결과로 발생하는 발표 및 간행물의 공동 저자가 될 것이다. 2018년 10월부터 2019년 4월까지 최소 1개월 동안 7가지 선천성 기형(식도 폐쇄증, 선천성 횡격막 탈장, 장 폐쇄증, 배벽갈림증, 배꼽탈장, 항문직장 기형, 히르쉬스푸룽병)을 일차적으로 나타내는 환자에 대해 자료를 수집할 것이다. 환자의 인구학적 정보, 임상적 상태, 중재 및 결과에 대해 익명 자료를 수집할 것이다. 자료는 보안이 유지되는 온라인 자료 수집 도구인 REDCap을 이용하여 수집할 것이다.

일차 결과는 모든 원인에 의한 원내 사망이고, 이차 결과는 수술 후 합병증 발생이다. 카이제곱 분석을 이용하여 LMIC와 HIC 간의 사망률을 비교할 것이다. 교란 인자를 보정하여 환자 수준 및 병원 수준에서 결과에 영향을 미치는 인자를 확인하기 위해, 다층(multilevel), 다변량 로지스틱 회귀 분석을 실시한다. $P < 0.05$ 를 유의한 것으로 간주한다. 모든 참가 기관에서 시험에 대해 승인을 받을 것이다. 연구비는 Wellcome Trust에서 지원하였다.

결과: 이 시험의 목적은 전 세계적으로 현재의 관리 및 결과를 규정하기 위해, 일반적인 선천성 기형의 집합에 대해 지리학적으로 종합적인 대규모의 첫 번째 다기관 전향적 코호트 시험이 되는 것이다. 결과는 지지 활동(advocacy) 및 국제 보건상의 우선순위 설정에 도움을 주고 결과 개선을 목표로 하는 미래의 중재 시험을 위해 정보를 제공하는 데에 이용된다.

서론

공동 연구

Global PaedSurg Research Collaboration은 국제 보건상 우선순위 설정에서 상당히 등한시되는 분야인 외과적 치료를 필요로 하는 신생아 및 소아의 관리에 관여하는 외과 전문의, 마취과 전문의, 소아과 전문의, 신생아 전문의, 관련 의료 전문가의 전 세계적 네트워크를 형성하는 것을 목표로 하고 있다. 이러한 연구 협력은 단기간에 일련의 전향적 자료를 대규모로 수집하는 데에 매우 효과적이고 효율적인 방법으로써 점차 이용이 증가하고 있다. 이와 유사한 방법을 이용하여, GlobalSurg-1은 전 세계 375개 기관의 수술 팀을 연합하여 10,745명의 환자에 대한 자료를 수집함으로써 본 시험의 타당성을 강조한 바 있다.¹

시험 참여의 이득은 여러 가지이다.

협력 시험자:

- 큰 영향력이 있는 국제적 연구 시험에 참여할 기회.
- 모든 국제적 발표 및 간행물의 공동 저자권 및 현지, 국가별, 지역별, 국제적으로 시험을 발표할 기회.
- 현지 시험 승인 신청, 환자 식별, 임상시험 계획서 적용, 자료 수집, 자료 업로드 및 분석을 위한 REDCap 이용을 비롯한 기술의 발전.
- 시험 이후에, REDCap을 이용하여 본인의 프로젝트 개발 및 착수하는 것에 관한 온라인 교육에 참여할 기회.
- 주 시험과 동시에 연구 교육 연수과정(fellowship)에 착수하는 방안.
- 결과 개선을 목적으로 진행 중인 협력 연구 및 중재 시험에 대한 기회와 함께 Global PaedSurg Research Collaboration에 참여하는 것.

미래의 환자:

- 국가 및 국제 수준에서 향상된 신생아 수술 서비스를 지지하기 위해 선천성 기형에 관한 대규모 집단의 전향적 자료 개발. 그러한 자료는 지지 활동(advocacy) 노력과 국제 보건상 우선순위 설정을 위해 정보를 제공하는 데에 필수적이다.
- 저소득, 중간 소득, 고소득 국가에서 결과에 영향을 주며, 환자의 치료를 개선하기 위해 변화시킬 수 있는 인자의 확인.
- 전 세계 기관이 환자의 치료 및 결과를 개선하기 위해 서로 배울 수 있는 기회.

국제적 맥락에서의 선천성 기형

2015년에 Global Burden of Disease 시험은 선천성 기형이 전 세계적으로 5세 이하 어린이의 주요 사망 원인 중 다섯 번째가 될 정도로 증가해 왔다고 강조하였다.²

전 세계 영아 사망의 거의 1/3은 선천성 기형에 기인한 것이다.³⁻⁶ 이는 매년 선천성 기형으로 인한 사망이 약 50만 건이라는 말과 같으며, 이 중 97%가 저소득 및 중간 소득 국가(LMIC)에서 발생한다.^{7,8} 많은 LMIC 국가에서 선천성 기형이 있는 신생아는 지역사회에서 사망하고 사망 증명서가 존재하지 않기 때문에 진단이 불충분하게 이루어지며, 따라서 이 수치는 실제 사망 건수보다 과소추정되었을 가능성이 높다.⁶ 선천성 기형의 유병률은 고소득 국가(HIC)에서 출생아의 3-6%로 추정되는 것에 비해 LMIC에서 그보다 높으며, 그 이유는 산모의 불량한 영양상태 및/또는 감염 및 최기형 물질에 대한 노출 증가이다.^{7,8} 또한 LMIC에서 출생률이 더 높고 산전 진단이 제한적임에 따라 중절이 더 적다는 점도 선천성 기형 발생률이 더 높은 원인이 된다.^{6,7}

선천성 기형으로 인한 사망의 대다수는 LMIC에서 일어남에도 불구하고, 이러한 상태에 관한 자료의 대다수는 HIC로부터 입수된 것이다. 대부분의 선천성 기형 등록기관(congenital anomaly registry)은 아메리카 및 유럽 지역에 위치하고 있다.⁷ International Clearing House for Birth Defects는 중앙 아메리카 및 남아메리카와 중동 및 극동의 소수 LMIC 위치를 포함하고 있지만, 위치 지도에서 아직 아프리카에 표시되어 있는 위치는 없다.⁹ Mastroiacovo 등은 최근에 선천성 기형 등록기관의 개발 및 유지 방식에 관하여 사하라 이남 아프리카(SSA)의 여러 장소에서 워크숍을 개최하였으나, 이것이 결실을 맺을 것인지는 아직 지켜봐야 한다.⁷ 그러한 등록기관은 관리 및 결과가 아닌 역학 및 예방에 중점을 두는 경우가 많다. 또한 LMIC에서의 연구 시험도 제한적이다. 자선 단체를 통해 구순구개열, 내반족, 신경관 결손, 선천성 심장 결손 같은 일부 선천성 기형에 관한 자료가 수집되어 왔다.¹⁰⁻¹⁹ 위장관과 관련한 선천성 기형에 대해 입수된 자료는 극히 적다. 후자의 경우에는 국제적 관심을 덜 받아왔으며, 그 이유는 그러한 상태에 대해 적절하지 않을 법한 영상 이용을 배제한 채로 공공 영역에서 의식을 고취시키고 자선기금을 모으는 데에 어려움이 있기 때문일 가능성이 있다.²⁰

본 시험에 포함된 7가지 상태는 출생 시에 가장 흔한, 생명을 위협하는 선천성 기형의 집합을 구성한다: 식도 폐쇄증, 선천성 횡격막 탈장, 장 폐쇄증, 배벽갈림증, 배꼽탈장, 항문직장 기형, 히르쉬스푸룽병. 모두 생아 출생 중 1/2000 - 1/5000의 발생률로 나타난다.^{21,22} 이러한 상태는 대개 생후 최초 수일 이내에 응급 외과 치료를 필요로 하며, 신생아 수술의 최대 40%를 차지할 수 있다.²³ LMIC에서 이러한 상태로 인한 사망률은 50%를 초과할 수 있는 것과 대조적으로, LMIC에서 이분 척추 같은 다른 중대한 선천성 기형과 관련한 사망률은 3% 미만이지만 이환율이 상당히 높다.²⁴ 전 세계적으로 결과의 차이는 극명할 수 있다; 예를 들어, 배벽갈림증으로 인한 사망률은 HIC에서 4% 이하인 것과 비교하여 여러 LMIC에서 75-100%이다.²⁵⁻²⁷ 불량한 결과의 이유로는 산전 진단 부족, 내원 지연, 불충분한 자원, 숙달된 지원 인력 부족, 신생아 집중치료(NIC) 부족 등이 있다.^{24,28,29} 우간다의 경우, 신생아 수술이 필요한 경우 중에서 보건의료체계에 의해 충당되는 경우는 3.5%에 불과한 것으로 산출되었다.²³

2010년에 세계보건총회(World Health Assembly)는 '가능한 모든 경우에 스크리닝 프로그램을 시행하고 출생 결함이 있는 어린이와 가족에게 치료와 지속적인 지원을 제공하는 예방'을 권고하는, 선천성 기형에 관한 결의안을 통과시켰다.⁷ 그 후속으로, 지속 가능 발전 목표 3(Sustainable Development Goal 3)의 두 번째 목표는 2030년까지 신생아와 5세 이하 소아의 예방 가능한 사망을 종식시키는 것이다.³⁰ 국제적인 우선순위를 신생아와 소아에게 외과적 치료를 제공하는 것(이로써 선천성 기형으로 인한 사망 및 장애의 최대 2/3를 예방할 것으로 추정됨)으로 바꾸지 않는다면 이는 불가능할 것임이 확실하다.^{21,31} 유니세프가 외과적 치료에 대해서는 기금을 배정하지 않았지만 사망과 장애를 훨씬 더 적게 초래하는 HIV에 대해서는 1억 달러가 넘는 예산을 가지고 있다는 점으로 입증되듯이, 현재 신생아와 소아의 외과적 치료에 대한 우선순위는 낮다.²⁰ 일반적으로 외과적 치료는 국제적인 보건 계획(global health initiatives)을 적용하기에 비용이 너무 높은 것으로 오인되고 있지만, 소아 수술 제공은 장애 보정 생존 연수(disability-adjusted life years, DALY)의 연장 측면에서 콘돔 배포보다 저렴한 것으로 나타났다.²⁰

선천성 기형, 특히 LMIC에서의 선천성 기형에 관한 국제적 자료가 없다는 점은 이 사안을 국제적인 보건 의제로 상정하는 데에 걸림돌이 되고 있다. 이 시험의 목적은 전 세계적으로 현재의 관리 및 결과를 규정하기 위해, 흔한 선천성 기형의 집합에 대해 지리학적으로 종합적인 대규모의 첫 번째 다기관 전향적 코호트 시험을 만들어내는 것이다. 이는 지지 활동(advocacy) 및 국제 보건상의 우선순위 설정에 도움을 주고 결과 개선을 목표로 하는 미래의 중재 시험에 정보를 제공하는 데에 필수적이다.

국제적 맥락에서 7가지 시험 상태

식도 폐쇄증:

식도 폐쇄증(Oesophageal atresia, OA)은 정상적인 식도의 연속성이 완전히 중단되는 것으로 정의한다.³² 90%의 증례는 기관-식도 누공(TOF)과 관련이 있다.³² Gross는 OA를 5가지 종류로 분류하였다: A) TOF를 동반하지 않음, B) 근위부 TOF, 원위부 OA, C) 근위부 OA를 동반한 원위부 TOF, D) 근위부 및 원위부 TOF, E) OA를 동반하지 않은 H형 TOF.³² 대다수의 증례는 C형이다.³² 연관 기형이 흔히 나타난다: 29-39%는 심혈관 기형, 11-18%는 항문직장 형성이상, 16-22%는 근골격 기형, 4-26%는 비뇨생식기 기형, 3-4%는 십이지장 폐쇄, 3-6%는 다운증후군을 가지고 있다.^{33,34} 연관 기형 중 절반에 약간 못 미치는 증례가 VACTERL 연관 기형의 일부로 분류된다; 비임의적인 기형의 동시 발생(척추, 항문직장, 심장, 기관-식도, 신장 및 사지).³³ OA가 있는 신생아는 일반적으로 재태 연령이 낮고 체중이 정상 영아보다 낮은 500-1000g이다.³⁵

HIC에서의 관리는 대개 출생 시 NIC 병동에서의 안정화 이후에 TOF가 있다면 결찰술을 시행하고 개흉술 또는 흉강경을 통해 식도 문합을 시행하는 것으로 구성된다.^{32,36} 약 90%의 환자는 중앙값 기준으로 3일간의 수술 후 환기를 필요로 한다.³² 첫 경구 영양까지 걸리는 시간의 중앙값은 5일이다.³² LMIC의 경우, 환자들은 1/2 내지 2/3에서 흉부 감염이 발생하고 1/2에 달하는 증례에서 저체온이 발생하는 뒤늦은 시점에 내원하는 경향이 있다.³⁷⁻³⁹ 불량한 임상적 상태와 신생아 수술을 위한 자원, 시설, 숙련된 인력의 부족으로 인해, 많은 환자에서 위루술, 식도루술, TOF 결찰 또는 원위부 식도의 경복부 폐쇄 후 생존한다면 더 성장한 후에 재건 수술을 시행하는 방식으로 관리한다.⁴⁰ HIC에서의 사망률은 현재 3% 미만인 것에 비해 MIC에서는 42%이고 HIC에서는 79%이며, 후자는 이용 가능한 제한적인 자료에 근거한 것이다.^{21,37-50}

선천성 횡격막 탈장:

선천성 횡격막 탈장(Congenital diaphragmatic hernia, CDH)은 출생 시 횡격막의 발생 결함으로 인해 복부 내용물이 흉부로 탈장될 수 있는 경우로 정의한다.⁵¹ CDH는 횡격막의 작은 결함부터 중증 폐형성 저하증 및 지속적인 폐 고혈압을 초래하는 중대한 흉곽 발생 장애에 이르는 범위의 기형을 의미한다.^{51,52} 28%는 다른 기형과 연관된다.⁵¹ HIC에서는 생아 출생 환자의 61%가 산전에 진단을 받는다.⁵¹ 산전에 확인된 모든 증례 중 25-50%는 유산된다.⁵³ 산전에 진단을 받은 환자는 수술 전에 사망할 가능성이 5배 더 높으며, 이는 이러한 집단에서 질병의 중증도가 더 심하다는 것을 의미한다.⁵¹

최근 수십년간 HIC에서는 NIC 제공이 크게 발전해 왔다; CDH가 있는 신생아의 90%는 환기 치료를 받고, 61%는 승압제, 96%는 산화질소, 36%는 폐 혈관 확장제를 투여 받는다.^{51,54} HIC에서는 사망률이 1970년대부터 2000년까지 각각 50%에서 20%로 유의하게 감소한 것으로 나타났다.⁵⁴ 하지만 그 이후에 사망률은 정체 상태를 유지해 왔다.^{51,54,55} 중간 소득 국가(MIC)에서의 사망률은 이용 가능한 제한적인 수의 시험에서 대략 50%로 유지되었다.⁵⁶⁻⁶² 저소득 국가(LIC)에서 확인된 1건의 시험은 질병 중증도가 낮고 생존이 대개 100%에 이르는 하위군에 해당하는 '뒤늦은 내원 환자'를 주로 포함했기 때문에 비교 대상이 될 수 없다.^{63,64} 실제로 일부 MIC 시험 또한 원외에서 출생하였고 내원 시까지 생존한 환자를 높은 비율로 포함하고 있으며, 따라서 반드시 주의하여 해석해야 한다.^{65,66} LIC 및 일부 MIC에서 CDH가 있는 많은 신생아, 특히 더 중증 질환이 있는 신생아는 3차 의료 시설에 내원하기까지 생존하지 못한다는 가설을 세울 수 있다.

장 폐쇄증:

장 폐쇄증(Intestinal atresia)은 신생아 장 폐쇄(intestinal obstruction)의 1/3을 차지한다.⁶⁷⁻⁶⁹ 여기에는 십이지장 폐쇄증(DA), 공장-회장 폐쇄증(JIA), 결장 폐쇄증(CA)이 포함된다. 이는 4가지

유형으로 분류된다: 1) 완전한 관내막(intra-luminal web) 및 연속적인 근육층, 2) 장간막 결함을 동반하지 않은 폐쇄 구역, 3) 장간막 결함을 동반한 폐쇄 구역, 4) 다발성 폐쇄 구역.^{68,70} JIA에서, 3형은 3a) 장간막 결함을 동반한 폐쇄 구역 및 3b) 사과 껍질형(단일 동맥을 둘러싸고 있는 장)으로 나눈다.⁷⁰ 모두 다른 기형, 특히 DA에서는 다운 증후군(증례의 25-40%), JIA에서는 낭성 섬유증(11%의 증례)과 연관된다.⁷⁰⁻⁷³ 130건의 증례에 대한 Burjonrappa의 리뷰는 HIC 관점에서 3가지 상태에 대해 유용한 개관을 제공한다(표 1).⁶⁷

표 1: 십이지장 폐쇄증(DA), 공장-회장 폐쇄증(JIA), 결장 폐쇄증(CA)의 기술적 자료 및 결과
67

변수	DA (n=59)	JIA (n=63)	CA (n=8)
산전 진단	46%	41%	12.5%
평균 출생 체중(kg)	2.4	2.8	3.2
재태 연령	36	37	37
연관 기형	76%	52%	38%
완전 영양(full feeds)까지 걸린 평균 시간(일)	18	20	16
재수술 발생률	13.5%	25%	25%
평균 입원 기간(일)	33	41	44
사망률	0%	10%	0%

HIC에서의 전체 사망률은 대개 3% 미만인 반면, LMIC에서는 대략 40%로 유지된다.^{67,70,72,74-82} HIC에서의 관리는 개복수술, 복강경 또는 내시경을 통한 일차 수복으로 구성된다.⁷⁰ 하지만 LMIC에서는 일차 장루 형성을 시행했다가 더 성장하고 더 안정된 후일에 봉합/문합을 시행하는 것이 종종 요구된다; 장루는 상당한 이환율과 관련될 수 있다.⁷⁸ 우간다에서 출생 후 내원까지 걸리는 평균 시간은 7일이며, 따라서 신생아들은 대개 도착 시에 매우 아픈 상태이다.⁷⁶ LMIC에서 흔한 사망 원인에는 다음 항목이 포함된다: 흡인, 패혈증, 전해질 이상, 체액 불균형, 문합부 누출 및 짧은 창자.^{72,75,76,78}

배벽갈림증:

배벽갈림증(Gastroschisis)은 장 및 간혹 복부 내 다른 장기가 배꼽 근처 장벽의 결손 부위를 통해 돌출되는 상태를 말한다. 배꼽탈장과 달리, 감싸고 있는 주머니가 없다. 배벽갈림증은 단순성(온전하고 폐쇄가 없는 장) 및 복합성(관련 폐쇄증, 괴사 또는 천공 동반)으로 분류한다. HIC에서는 약 10%가 복합성이지만, 사하라 이남 아프리카에서의 다기관 시험에 따르면 최대 25%가 복합성이며 이는 3차 의료 시설에 내원하기 전 추가적인 산욕기 장 손상에 기인했을 가능성이 높은 것으로 나타났다.^{26,27,83} 배벽갈림증이 있는 신생아의 10-15%가 장 외 선천성 기형(심장, 비뇨생식기계, 근골격계, 신경계)을 가지고 있는 것으로 추정된다; 이러한 결과는 HIC와 LMIC를 모두 포함하는 전 세계 시험에서 일관된다.⁸⁴⁻⁹⁰ HIC의 경우, 대다수의 증례가 산전에 진단되고 3차 소아외과 기관에서 분만이 진행된다. 하지만 LMIC에서는 산전에 진단되는 경우가 거의 없고, 따라서 지역사회 내에서 출생하며 3차 소아외과 기관에 도착할 때까지 이미 패혈증, 저체온, 저혈량 상태인 경우가 잦다.^{25,26,91-93}

모든 조건에서, 장을 교정하고 결손 부위를 봉합하는 방법은 매우 다양하다. HIC에서 가장 흔히 이용되는 2가지 기법은 주로 출생 후 몇 시간 지나지 않았을 때 일반 마취과 전문의(GA)의 입회 하에 수술실(OR)에서 실시하는 일차 봉합 또는 병상에서(cotside) 기성 사일로(preformed silo)를 적용하고 수일에 걸쳐 단계적으로 교정해서 GA의 입회 없이 병상에서 또는 수술실에서 결손 부위를 봉합하는 것이다. 무작위배정 대조 시험, 체계적 리뷰, 메타 분석에 따르면 2가지 기법은 임상적 결과 측면에서 동등하지만 일차 봉합을 통해 관리하는 경우에는 환기 같은 NIC 병동 자원의 필요성이 더 크다.⁹⁴⁻⁹⁷ LMIC의 경우, NIC 병동 시설을 이용할 수 없는 경우가 종종 있으며 따라서 이러한 상황에서는 기성 silo를 이용하는 것이 잠재

적으로 임상적 결과의 개선을 가져올 수 있다.²⁵ 하지만 LMIC에서는 비용, 제한적인 이용 가능성, 훈련 부족으로 인해 통상적으로 기성 silo를 이용하지 않으며, 자원이 부족한 상황에서 기성 silo의 이용을 평가한 중재 시험은 아직 수행된 적이 없다. HIC의 경우, 단순성 배벽갈림증이 있는 신생아는 경장 영양이 확립되기까지 중앙값 기준으로 23일의 비경구 영양을 공급받는다; LMIC에서는 대개 이러한 자원이 부족하다.^{25,27} 전 세계적으로 결과의 편차가 커서, 사하라 이남 아프리카 전역의 여러 3차 소아외과 기관에서 사망률이 75-100%인 것과 비교하여 HIC에서의 사망률은 4% 미만이다.^{25,27}

배꼽탈장:

배꼽탈장(Exomphalos, 제대탈출[omphalocele]로도 알려짐)은 복부 내용물이 탯줄로 탈장한 것으로 정의한다. 이는 중대한 경우(배꼽탈장 낭에 간의 >50%가 존재하고 복벽 결손이 >5cm)와 경미한 경우(그보다 결손이 적은 영아)로 분류한다.²² 중대한 아형과 경미한 아형 모두 50-70%의 증례에서 다음의 경우를 포함한 기형과 연관이 있다: 염색체 이상(보통 3염색체성 13,14,15,18,21), 및 심장 결함.⁹⁸⁻¹⁰¹ 베크위트-위드만(Beckwith-Weidemann) 증후군은 10%의 증례에서 발생하고 대설증, 장기비대, 췌장 비대와 관련된 조기 저혈당을 나타낸다.⁹⁸ HIC에서는 증례의 83-99%가 산전에 진단되고 이 중 약 1/3이 유산되며, 주로 염색체 이상과 관련이 있다.¹⁰²⁻¹⁰⁴ LMIC에서는 산전 초음파 스캔 검사를 받는 여성이 적고 검사를 받더라도 진단의 정확성이 상당히 큰 편차를 보인다.¹⁰⁵ 코트디부아르에서는 6/80건의 배꼽탈장 증례에 대해 산모 초음파 스캔 검사가 이루어졌지만, 정확하게 진단된 증례는 단 2건이었다.¹⁰⁵

HIC에서 경미한 배꼽탈장 증례의 대부분은 수술로 관리되지만 중대한 배꼽탈장에 대한 최적의 관리에 대하여, 즉, 단계적 수술 봉합인지 아니면 상피화가 발생할 때까지 배꼽탈장 낭의 국소적 치료를 통해 보존적 관리를 시행한 후에 지연 복벽 재건을 실시하는 것인지에 대해서는 아직 의견이 팽팽하다.^{106,107} LMIC에서는 많은 경우에 모든 배꼽탈장 환자에게 보존적 치료를 이용하여 생존을 개선해 왔다.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ 배꼽탈장 낭이 파열되는 경우가 중대한 문제로 남아 있으며, 그에 따른 패혈증의 수술적 관리 또는 치료를 위한 자원이 부족하기 때문에 LMIC 환경에서는 최대 90%의 사망률이 초래될 수 있다.^{108,110,111} 전체 사망률은 HIC에서 12.7%이고 LMIC에서 30.1%인 것으로 추정되며, 대다수의 사망은 중대한 배꼽탈장, 관련 기형, 낭 파열이 있는 증례에서 발생한다.^{21,22,85,90,100,104,105,110,112-118} 모든 경우에 대해, 특히 LMIC에 대해서는 제한적인 문헌이 존재한다.

항문직장 기형:

항문직장 기형(Anorectal malformation, ARM)은 정상적으로 발달되지 않은 항문 개구부 및 비뇨생식관의 기형을 수반하는 광범위한 질병으로 구성된다.¹¹⁹ Krickenbeck 국제 분류에 여러 변형이 정의되어 있다.^{120,121} 회음부 누공이 없는 환자는 대개 '고위(high) 기형'으로 분류하고 회음부 누공이 있는 환자는 '저위(low) 기형'으로 분류한다.¹²² 최대 70%의 환자에게 연관 기형이 존재한다.¹²³⁻¹²⁵ 관리는 기형의 유형에 따라 달라지며, Krickenbeck의 ARM에 대한 외과적 시술 목록에 규정되었다.¹²¹ 저위 기형은 종종 일차 항문성형술로 치료하고 고위 기형은 일차적으로 시행되거나 일차 장루 형성 이후 후일에 시행되는 후방 시상 항문직장성형술(PSARP)로 치료한다.

HIC에서의 사망률은 1940년대에 23%였던 것이 오늘날 약 3%로 낮아졌다.^{122,126} MIC 및 LIC에서의 시험은 각각 18% 및 26%의 사망률을 나타낸다.^{21,26,50,127-134} LMIC에서는 뒤늦게 내원하는 경우가 더 흔하기 때문에 이환율이 상당히 높고 장기적 결과가 더 나쁠 수 있다.¹³⁰ 이는 유의한 심리사회적 영향을 미칠 수 있으며, 질을 통한 변실금이 있어서 학교와 사회로부터 배제되는 소녀가 그러한 예이다. 그와 비슷하게 출생 시에 장루술을 받았지만 그 후에 재건 수술이 유의하게 지연되거나 실제로 시행되지 않는 일을 경험하는 신생아는 심각한 병적 상

태, 낙인, 사회적 배제를 경험할 수 있다.³¹

히르쉬스푸룽병

히르쉬스푸룽병(HD)은 항문 괄약근에서 시작하여 다양한 수준의 근위까지 포함하는 장 원위부에 신경절 세포가 존재하지 않는 것을 말한다.¹³⁵ 이는 영향을 받은 분절의 연동운동 결핍으로 인한 기능적 폐쇄를 초래한다.¹³⁵ 최대 1/4에서 연관 기형이 존재한다; 10%는 다운증후군을 가지고 있다.^{27,136} 모든 조건 전반에서, 대부분의 증례가 산전에 진단되지 않는다.^{136,137} HIC의 경우, 90%의 환자가 대개 태변 통과 지연(>24시간), 복부 팽만, 담즙성 구토로 인해 신생아기 이내에 내원한다.^{135,138} LMIC의 경우, 신생아기 이내에 내원하는 환자가 거의 없고 그 대신 뒤늦게 완전한 폐쇄 상태로 내원한다.^{137,139,140} 대부분의 환자가 출생 시부터 증상을 나타내기 때문에 진단이 지연되는 경우에는 내원 전에 심각한 병적상태가 초래될 뿐만 아니라 치명적일 수 있는 전장염의 위험도 증가하며, 교정 수술이 더 난해해지고 장기적 결과가 더 불량해진다.^{135,140}

HIC에서는 대개 영아를 대상으로 마취 없이 침상에서 시행할 수 있는 직장 흡인 생검을 이용하여 진단을 내린다. 하지만 LMIC에서는 전신 마취 하에 직장 전층 생검을 시행하는 경우가 더 일반적이며, 그 이유는 환자의 연령이 더 높고 장비/시설이 부족하기 때문인 경우가 많다.^{139,141} HIC에서 대부분의 외과 전문의들은 가능하다면 장루 대신 수술 전에 감압을 유지하기 위한 직장 세척을 이용하여 생후 3개월 이전에 완결 수술을 시행하는 것을 목표로 한다.^{138,142} LMIC에서 환자들은 종종 처음에 장루술을 시행받고 나중에 완결 수술을 받는다.^{141,143,144} 한 문헌에 따르면, 자원이 부족한 상황에서는 초단분절 HD가 있는 환자에게 경항문 후방 항문직장 근절제술을 이용하는 것이 권장된다.¹⁴⁵ 전체 유병률은 HIC에서 현재 3% 미만인 것에 비해 LMIC에서는 18%로 추정된다.^{21,127,137,138,146-153}

목표

전 세계적으로 저소득, 중간 소득, 고소득 국가에서 흔한 선천성 기형의 집합에 대하여 관리 및 결과를 비교하는 지리학적으로 종합적인 대규모의 첫 번째 다기관 전향적 코호트 시험을 수행한다.

목적

- 1) 전 세계적으로 LMIC 및 HIC에서 흔한 선천성 기형의 집합에 대하여 사망률과 중재 후 합병증을 비교한다.
- 2) 결과에 영향을 미치며, 변경을 통해 치료를 개선할 수 있는 환자 수준 및 병원 수준의 인자들을 확인한다.
- 3) 연구 능력을 향상시키는 데에 도움을 주고 결과 개선을 목표로 지속적인 협력 연구 및 중재 시험을 위한 플랫폼을 형성하기 위해 전 세계적으로 소아의 외과적 치료 전문가로 구성된 연구 협력을 확립한다.
- 4) 국제 보건 차원의 우선순위 설정, 계획, 정책, 자금 지원 내에서 신생아 및 소아의 외과적 치료에 관한 의식을 고취시키고 지지 활동을 제공한다.

방법

시험 설계:

본 시험은 국제, 다기관, 전향적 코호트 시험이다. 이 시험은 전 세계에서 소아의 외과적 치료 전문가(협력 시험자)로부터 자료를 수집하는 것을 포함한다.

협력 시험자 모집:

다양한 경로를 통해, 협력 시험자들에게 시험 참여를 요청할 것이다:

- 개인적 연락
- 전반적 수술, 전반적 마취, 소아 수술, 지역별 또는 국제적 연구, 연수생, 전문 네트워크에 초점을 둔 단체
- 학회 발표
- 트위터, 페이스북, 링크드인을 포함한 소셜미디어
- 전문 웹사이트
- 특별히 Global PaedSurg Research Collaboration을 위해 설계된 맞춤형 웹사이트, www.globalpaedsurg.com
- 대륙, 지역 및 국가별 배정을 통해 시험에 참여할 지역 전역에서 협력 시험자 초빙

저자권:

모든 협력 시험자를 PubMed에 인용 가능한 공동 저자로 정하기 위해 학술지 게재가 요청될 것이다. 논문 표제지의 저자권에는 ‘Global PaedSurg Research Collaboration’이 표시되고 논문 끝 부분에 모든 저자의 이름이 전부 나열된다. 이 방법은 이전에 The Lancet에 기술되었고 여러

국내 및 국제 협력에서 이용되었던 동등 파트너십(equal partnership)에 근거한 것이다.^{1,154-157} 그와 비슷하게, 시험에 따른 모든 국제 학술대회에서의 구두 발표에서 모든 협력 시험자들의 이름이 저자로 수록될 것이다. 국제 포스터 발표에서는 공간 제약으로 인해 모든 협력 시험자를 망라하는 의미로 ‘Global PaedSurg Research Collaboration’을 이용할 것이다.

간행물에서, 저자들은 시험에서의 역할에 따라 수반된 것들의 상세정보와 함께 열거될 것이다(부록 1):

- 현지 협력 시험자(Local collaborator)
- 대륙, 지역, 국가별 리더(Continent, regional and country lead)
- 시험자 리더(lead investigator)
- 간사 리더(lead organiser)
- 운영 위원회(steering committee)

각각의 개별 협력 시험자는 시험에서 한 가지가 넘는 역할에 참여할 수 있으며 그에 따라 저자권 목록에 역할이 제시될 것이다.

협력 시험자 및 병원의 선정 기준:

시험 대상 상태 중 한 가지가 존재하는 신생아와 소아를 보살피는 모든 의료전문가는 협력 시험자로 시험에 참여할 수 있다. 여기에는 외과의사, 마취과 전문의, 소아과 전문의, 신생아과 전문의, 간호사, 동종 의료 전문가가 포함된다. 협력 시험자는 의대생부터 고문 의사(consultant) 수준에 이르기까지 다양할 수 있다. 학생과 수련의, 간호사, 동종 의료 전문가가 참여하려면, 시험에 선정될 소아의 치료를 감독하는 선임 외과의사 또는 내과의사로부터 승낙을 받아야 한다. 이러한 선임 의료 전문가가 팀 내에 협력 시험자로 포함되어야 하며, 수집된 자료가 정확하고 완전하고 중복되지 않은 것임을 보장할 책임을 갖게 된다.

시험 대상 상태를 한 가지 이상 나타내는 신생아 및 소아에게 처음으로 치료를 제공하는 모든 병원이 포함될 수 있다.

팀의 구성:

한 팀에는 최대 3명의 협력 시험자가 포함될 수 있다. 자료 수집은 최대 7개월의 기간 동안(2018년 10월부터 2019년 4월까지) 단 한 팀에 의해 시행되거나 서로 다른 1개월의 기간 동안 자료를 각각 수집하는 여러 팀(팀당 최대 3명의 협력 시험자)에 의해 시행될 수 있다. 이를 통해, 한 시험기관에서 3명이 넘는 협력 시험자가 참가할 수 있다. 한 시험기관에서 참여하는 협력 시험자는 최대 21명이다. 시험에 참여하기 위한 자료 수집의 최소 기간은 1개월이다.

연구 대상 상태:

시험에 포함될 7가지 선천성 기형은 다음과 같다:

- 1) 식도 폐쇄증 +/- 기관-식도 폐쇄증.
- 2) 선천성 횡격막 탈장.
- 3) 장 폐쇄증.

- 4) 배벽갈림증
- 5) 배꼽탈장(제대탈출로도 알려짐).
- 6) 항문직장 기형
- 7) 히르쉬스푸룽병

이는 위장관을 침범하는 가장 흔한 선천성 기형의 집합을 대표한다. 중증도가 낮은 일부 형태는 나중에 내원할 수 있지만, 이러한 기형은 대개 사망을 방지하기 위해 생후 수시간 또는 수일 내에 비슷한 구성(similar package)의 신생아 응급 수술 치료를 필요로 한다. HIC와 일부 LMIC의 경우에는 주로 일반 소아외과 및 신생아과 팀에서 이러한 상태를 관리하지만, 일부 LMIC의 경우에는 성인 외과 팀에서도 이러한 소아를 치료할 수 있다. 특히 LMIC에서 이들은 선천성 기형에 대해 충분히 학습하지 않은 집단이지만, 사실 HIC에서도 학습할 것이 많이 남아있다.

심장 및 비뇨생식기 기형처럼 다른 기관계를 침범하여 출생 시에 생명을 위협하는 다른 선천성 기형은 다른 수술팀이나 의료팀에 의해 관리될 수 있고 종종 상이한 구성의 신생아 수술 치료를 필요로 하기 때문에 포함시키지 않았다. 따라서 시험에서 자료를 수집하는 일부 협력 시험자들은 이러한 환자들을 일차적으로 담당하는 의료진이 아니어서 환자를 놓치거나 불충분한 자료를 수집하게 될 수 있다는 위험성이 존재한다.

환자 선정 및 제외 기준:

선정 기준

시험 대상 상태 중 한 가지로 인해 처음 내원하는 16세 미만의 모든 신생아, 영아 또는 소아가 시험에 선정될 수 있다. 여기에는 자신의 상태에 대해 이전에 어떠한 수술도 받은 적이 없는 소아만 포함된다(수술이라 함은 이전에 장루술을 받은 환자를 포함한다). 다른 의료시설에서 자신의 상태에 대해 기본적인 소생 및 지지요법을 받은 후에 시험기관으로 전원된 소아는 선정될 수 있다.

환자가 한 가지를 초과하는 시험 대상 상태를 나타낸다면(예를 들어, 식도 폐쇄증과 ARM), 시험 내에서 각 상태의 상세정보가 포함될 수 있다. 하지만 시험 기간 내에 나타난 상태만 포함되어야 한다. 예를 들어 환자가 이전에 십이지장 폐쇄증 치료를 받은 후에 시험 기간 동안 히르쉬스푸룽병으로 내원한다면, 관리 및 결과 측면에서 후자만 포함되어야 한다.

시험 대상 상태 한 가지로 인해 처음으로 내원하며 고식적 치료를 받거나 어떤 치료도 받지 않는 환자의 경우, 실제 결과가 반영될 수 있도록 반드시 시험 내에 선정되어야 한다.

제외 기준

시험 대상 상태 중 한 가지가 있으며 자신의 상태에 대해 이전에 수술을 받은 적이 있는 모든 신생아, 영아 또는 소아. 최근에 자신의 상태에 대해 수술을 받았고 퇴원한 후에 시험 기간 동안 수술 합병증이 나타난 경우, 시험에 선정되지 않아야 한다. 시험 기간 내에 처음으로 내원한 환자만 선정되어야 한다.

기간:

시험의 자료 수집 기간은 2018년 10월 1일부터 2019년 4월 30일까지(당일 포함)이며, 30일간의 일차 중재 후 추적관찰 기간을 둔다(일차 중재의 정의에 대해서는 부록 2를 참조한다).

여기에는 처음 30일의 입원 기간 내에 일차 중재를 받는 환자만 포함된다. 따라서 일차 자료 수집은 2019년 6월 말까지 완료된다. 자료 검증은 2019년 7월 및 8월에 실시한다.

시험에 참가하려면, 협력 시험자들은 반드시 최소 1개월 기간의 자료를 제공해야 한다. 이는 이러한 협력 시험자들이 유의한 시간을 통제하여 참여하도록 하기 위한 것이다. 하지만 시험에 선정되는 환자의 수를 최적화함으로써 결과의 영향을 최적화하기 위해, 시간과 능력이 있는 모든 협력 시험자가 자료 수집 기간 동안 가능한 한 많은 개월 수 동안(최대 7개월) 자료를 제공하는 것을 권장한다.

자료 수집을 표준화하기 위해, 자료를 수집하는 각 달은 반드시 그 달의 1일에 시작되고 말일에 종료되어야 한다. 시험에 선정된 각 환자에 대해 자료를 수집한 달을 기록할 것이다.

자료 수집 기간 동안, 사망률 및 이환율에 관하여 정확한 자료를 제공하기 위해 선정 기준을 충족하는 모든 환자가 반드시 시험에 선정되어야 한다. 예를 들어 자료 수집 기간 동안 4명의 환자가 배벽갈림증으로 내원하고 2명이 사망한다면, 사망률 50%라는 정확한 결과가 제공되도록 반드시 4명 모두 시험에 선정되어야 한다. 생존한 2명만 포함된다면, 결과는 거짓된 100% 생존을 나타낼 것이다. 사망한 2명만 포함된다면, 결과는 거짓된 100% 사망률을 나타낼 것이다.

연속적 환자 식별 방법:

시험에 선정될 모든 환자를 식별하는 방법은 아래와 같다:

- 일일 병동 회진 - 신생아 병동, 소아 병동 및 시험 대상 상태가 있는 신생아 및 소아가 내원할 수 있는 기타 모든 장소.
- 인계.
- 다학제 팀(Multi-disciplinary team) 회의.
- 환자 입원 기록.
- 수술실 일지(logbook).
- 시험 대상 상태가 존재하는 신생아 및 소아를 치료하는 동료 및 팀원과의 정기적인 의사소통.
- 시험 대상 상태가 존재하는 신생아 및 소아의 치료를 담당하는 모든 의료진이 이 시험이 진행 중이라는 것을 인식하고 시험에 선정되어야 하는 환자가 내원하면 시험 팀원에게 알리도록 한다.

환자의 시험 중복 참여를 방지하는 방법:

동일한 환자가 시험에 1회를 초과하여 선정되는 것을 방지하기 위해, 반드시 시험에 선정된 모든 환자의 동시간 목록(contemporaneous list)이 팀 리더(team lead)에 의해 유지되고 팀의 모든 협력 시험자에게 이용되어야 한다. 이 목록에는 환자의 이름, 생년월일, 병원 번호와 이들의 REDCap ID(이는 환자의 자료가 REDCap에 입력되는 때에 생성됨)가 포함되어야 한다. 시험에 등록할 때, 이러한 목적을 위한 스프레드시트가 이메일로 팀에 발송된다.

결과 척도 및 환자 자료 수집:

일차 결과: 모든 원인에 의한 원내 사망률.

여기에는 중재를 받지 않은 환자와 중재를 받은 환자 모두를 포함한 모든 시험 환자가 포함된다.

일차 중재 후에 30일 동안 입원하는 환자의 경우, 일차 중재 후 30일의 사망률을 이용한다. 각각의 시험 대상 상태에 대한 일차 중재의 정의가 부록 2에 제시되어 있다.

일차 중재를 받지 않지만(병동에서 보존적인 일반적 치료만 받음) 일차 입원 후 30일 시점에 생존해 있으며 입원 중인 환자의 경우, 일차 결과를 위해 이들의 사망 상태를 기록할 때 그 시점을 이용할 것이다.

일차 결과: 아래 항목을 포함하여, 일차 중재 후 30일 이내에 발생하는 합병증:

- 수술 부위 감염
- 창상 열개
- 재중재의 필요성
- 상태에 특이적인 합병증(부록 2/3).
- 상태에 특이적인 결과 변수(부록 2/3).
- 입원 기간(생존해 있지 않은 환자에서 입원 시부터 사망 시까지 걸린 시간)
- 일차 중재 후 30일의 사망률.

정의에 대해서는 부록 2를 참조한다.

30일의 입원 기간 내에 일차 중재를 받지 않는 환자에 대해서는 입원 기간 또는 입원 시부터 사망 시까지 걸린 시간을 제외한 이차 결과를 수집하지 않는다.

아래 항목에 관한 자료를 수집한다:

- 환자의 인구학적 정보
- 산전 관리/ 진단
- 병원에 오기 전 치료
- 출생 후 시험기관에 처음 내원하기까지 걸린 시간
- 입원 시부터 일차 중재를 받기까지 걸린 시간
- 임상적 상태
- 수술 전후(또는 일차 중재 전후) 소생 및 치료
- 수술적 중재
- 결과

부록 3에서는 자료 수집 양식을 상세히 제시한다.

결과 및 변수는 일반적으로 체계적 리뷰 및 메타분석을 통해 수집된 결과에 대하여 발표된 핵심 결과 세트, 국제적 등록처 내에서 수집된 자료, 국제적 분류를 이용하여 선택하였다.^{51,52,67,89,95,96,119-121,138,158-163}

자료 수집 도구:

자료는 보안이 유지되는 사용자 친화적 자료 수집 도구인 REDCap을 이용하여 수집할 것이다.¹⁶⁴ 참가하는 협력 시험자들은 이를 무상으로 이용하게 된다. 자료는 REDCap 시스템에 바로 업로드할 수도 있고 협력 시험자들이 출력한 자료 수집 양식에 자료를 수집하여 추후에 REDCap에 업로드할 수도 있다. 오프라인 자료 수집을 가능하게 하는 스마트폰 앱도 있다.

협력 시험자는 REDCap에 어떠한 환자 식별 정보도 입력하지 않아야 한다. 어떠한 환자에 대해 자료를 제출할 때에는 해당 환자에 대한 고유의 REDCap ID가 생성된다. 추후 요구되는 경우에 추적관찰 및 검증을 위해 환자가 식별될 수 있도록, 협력 시험자는 시험에 선정된 환자들과 그들의 REDCap ID에 대한 기밀 목록을 유지해야 한다. 이 목록은 현지 자료 보호 법률에 따라 보관되어야 한다.¹⁶⁵

어떠한 시험기관에서 시험 참가에 대한 승인이 제공되면, 그 증거가 시험책임자인 Naomi Wright에게 이메일로 전송되어야 한다(paedsurg.research@gmail.com). 이후 King's College London의 REDCap 팀이 로그인 상세정보를 이용하여 협력 시험자에게 이메일을 보낼 것이다. REDCap에 자료를 업로드하는 방법에 관한 단계적 지침이 모든 협력 시험자에게 제공된다. REDCap은 쉽고 빠른 자료 입력을 위해 체크 상자(tick box) 및 드롭다운 메뉴를 이용한 사전 설계(pre-designed) 자료 수집 도구를 포함할 것이다.

시험기관 자료 수집:

프로젝트에 등록하는 시점에 소속 시험기관에서 신생아 및 소아의 외과적 치료에 이용할 수 있는 시설 및 자원과 관련하여 연구의 협력 시험자들이 간단한 조사를 실시할 것이다(부록 4). 정확성을 최적화하고 자료 검증을 허용하기 위해, 적절한 2명 이상의 의료 전문가가 독립적으로 조사를 완료해야 하고 원칙적으로 그 중 1명은 시험 리더(study lead), 선임 외과의사 또는 마취과 전문의여야 한다. 학생이 조사를 완료해서는 안 된다. 자료는 자원 및 시설의 이용 가능성과 환자 결과 간의 관련성을 평가하는 데에 이용된다. 결과에서 개별적인 협력 시험자, 시험기관 또는 국가를 독립적으로 식별할 수 없을 것이다.

자료 검증:

환자 자료:

자료 검증을 위해 협력 기관의 10%를 임의로 선택할 것이다. 여기에는 자료 수집 기간 내에 시험 선정에 적합한 환자의 수를 확인하고 누군가 누락되었는지 여부를 확인하고 정확성에 대해 확인할 일련의 자료를 다시 수집하기 위해 각각의 검증 기관에서 추가적인 독립적 연구 협력 시험자를 식별하는 것이 포함된다. 배정된 기관의 시험 리더가 독립적 협력 시험자를 식별하고 참여를 요청할 것이다. 이들은 반드시 시험 대상 상태가 있는 신생아 및/또는 소아를 보살피지만 초기 자료 수집에 관여하지 않은 팀 내 의료 전문가여야 한다. 이들은 또한 그에 따른 발표 및 간행물에 공동 저자로 포함될 것이다.

검증 자료는 별도의 REDCap 검증 데이터베이스에 수집되고, 입력된 자료에 대해서는 정확성을 평가하기 위해 주 데이터베이스에 입력된 자료와 교차확인할 것이다. 검증 자료 집합에는 시험에 선정된 각 환자에 대해 검증 시험기관의 1개월 자료 수집으로부터 입수한 7가지 변수가 포함된다. 검증을 위해 선택된 변수는 입원 기록 및 수술실 일지를 통해 후향적으로 이용할 수 있어야 한다; 환자 기록의 병동 관리 상세정보는 원래의 전향적 자료 수집보다 후향적으로 더 부정확할 수 있기 때문에 요청되지 않는다. 이러한 역할을 위해 수집되었다면, 검증 자료 수집 양식이 검증 기관에 제공된다.

검증 질문 또한 자료 수집 도구 내에 구축된다. 예를 들어 환자가 일차 중재 이전에 사망했다면, 일차 중재 시점의 마취 유형에 대해서는 '해당사항 없음'을 입력해야 한다. 그와 비슷하게, 일차 병원 입원 동안 사망한 환자에 대해서는 퇴원 후 추적관찰의 자료를 입력하지 말

아야 한다. 각 환자에 대해 일차 및 이차 결과의 90% 이상이 작성되어야 한다. 자료를 처음에 업로드하고 나중에 작성할 수 있다. 자료가 누락된 모든 자료세트(dataset)를 작성하도록 상기시키는 이메일이 협력 시험자들에게 발송된다.

검증 기관의 모든 협력 시험자들은 모든 잠재적인 오류 영역을 찾아내고 자료 해석을 돕기 위해 자신의 자료 수집 경험에 관한 간략한 조사를 작성하도록 요청을 받을 것이다(부록 5/6).

시험기관 자료:

신생아 및 소아 수술을 위한 시험기관의 자원 및 시설에 관한 조사 자료는 동일한 기관에서 서로 다른 협력 시험자들이 독립적으로 완료한 조사 간의 일치 수준을 평가함으로써 검증된다. 이러한 협력 시험자 중 1명은 시험 리더(선임 외과의사, 내과의사 또는 간호사)여야 하고 다른 사람은 시험팀의 또 다른 구성원이어야 한다.

표본 크기 산출:

표본 크기 산출은 80%의 검정력과 전체 제1종 오류 5%를 가정하고, 다중 검정을 위한 Bonferroni 보정에 근거한 Stata/IC 15.0을 이용하여 수행하였다. 표 2는 각 상태에 대해 요구되는 표본 크기를 나타낸 것이다. HIC와 비교하여 LMIC에서 그리고 또한 저소득, 중간 소득, 고소득 국가(LM & HIC)에서 개별적으로 일차 결과인 사망률에 대해 이를 산출하였다. 첫 번째 열에 참조로 제시된 것처럼, 산출에 이용된 사망률 추정치는 저소득, 중간 소득, 고소득 국가 각각에서 발표된 이러한 상태에 관한 시험의 통합 자료에 근거한 것이다.

표 2: 저소득, 중간 소득, 고소득 국가에 대해 추정된 사망률 및 표본 크기와 전 세계 시험기관 한 곳에서 1개월당 평균 증례 수

상태	사망률 LIC (%, n)	사망률 MIC (%, n)	사망률 LMIC 통합 (%, n)	사망률 HIC (%, n)	LIC 의 표본 크기	MIC 의 표본 크기	HIC 의 표본 크기	LMIC vs HIC의 표본 크기 (군당)	평균 증례 수/개월/시 험기관 (L,M&HIC 통합)
OA +/-- TOF 21,32,36---50,166	79.5% (62/78)	41.8% (623/1488)	43.7% (685/1566)	2.7% (6/221)	34	34	23	21	1.02
CDH* 51,55-62	-	47.4% (130/274)	47.4% (130/274)	20.4% (201/982)	-	-	-	63	0.54
IA 67,72,74-82	42.9% (42/98)	40.0% (97/241)	41.0% (139/339)	2.9% (12/407)	6014	6014	25	24	0.63
배벽갈림증 21,26,27,85,91- 94,108,167-174	83.1% (211/254)	42.6% (205/481)	56.6% (416/735)	3.7% (28/748)	29	29	24	15	0.85
배꼽탈장 21,22,85,90,104,105,110, 112-118	25.5% (41/161)	31.9% (132/414)	30.1% (173/575)	12.7% (40/316)	1040	1040	196	115	0.63
ARM 21,26,50,122,126-134	26.3% (26/99)	17.5% (243/1391)	18.1% (269/1490)	3% (14/462)	460	460	90	85	1.34
허르쉬스푸룽 병 138,146-148	19.1% (33/173)	16.8% (55/328)	17.6% (88/501)	2.3% (43/1897)	5802	5802	85	79	2.21

* LIC에서 CDH로 인한 사망률의 대표 자료는 현재 이용할 수 없다.

비슷한 시험 설계를 이용하여 이전에 수행된 PaedSurg Africa 시험에 선정된 환자의 수에 근거할 때, 이 시험에서 LMIC와 HIC 간의 유의한 차이를 확인하기 위한 추정 표본 크기는 달성 가능하다.²⁶ PaedSurg Africa 시험 동안, 본 시험과 동일한 기간 동안 사하라 이남 아프리카 23개국의 76개 병원에서 220명의 협력 시험자에 의해 자료가 수집되었으며 이 자료에는 항문직장 기형이 있는 환자 188명과 배벽갈림증이 있는 환자 111명이 포함되었다.²⁶ 이 시험은 사하라 이남 아프리카에 국한되지 않은 국제적 시험이므로, 환자 수가 이를 초과할 것으로 예상된다.

LMIC에서 이용 가능한 제한적인 자료에 근거할 때, IA, 배꼽탈장, ARM, 히르쉬스프룽병에 대해 저소득 국가와 중간 소득 국가 간의 유의한 차이를 확인하는 것은 타당한 것 같지 않다; CDH의 경우에는 현재로서 LIC에서 입수된 신뢰성 있는 자료가 없기 때문에 알 수 없다. 따라서 일차 자료 분석은 각 상태에 대한 LMIC와 HIC 간의 사망률 비교가 될 것이다. 우리는 가능하다면 LIC, MIC, HIC에서 사망률을 비교하는 이차 자료 분석을 시도할 것이지만, 이 시험에서 이러한 시도는 식도 폐쇄증 및 배벽갈림증에 대해서만 검정력을 갖는다.

추정 시험 집단:

위의 표 2에 상세히 제시한 것처럼 모든 소득 조건 전반에 대해 발표된 시험으로부터, 각 시험 대상 상태에 대해 1개월당 시험기관 내원 증례 수의 평균을 추정하였다. 평균적으로, 이러한 상태가 있는 환자를 치료하는 대부분의 시험기관은 1개월당 1-2건의 신규 증례를 수용한다. 따라서 참가하는 각 시험기관에서 시험에 선정되는 증례는 1개월당 약 7-14건일 것으로 예상된다(하지만 일부 시험기관에서는 상당히 더 많거나 적을 수 있다). 시험에 참가하기 위해 요구되는 최소 증례 수는 없다. 모든 시험기관이 자료 수집 기간 동안 시험 대상 상태 7가지 모두의 환자를 수용하지는 못할 것이다.

최소 365개월의 자료를 포함시키는 것이 목표이다; LMIC에서 183개월 및 HIC에서 183개월. 이를 통해 LMIC와 HIC 간의 유의한 차이를 확인하기에 충분한 배꼽탈장 증례가 보장될 것이다; 다른 시험 상태에 대해 사망률의 유의한 차이를 확인하는 데에 요구되는 자료의 개월 수는 그보다 적다. 여기에는 365개 시험기관에서 각각 1개월 동안 자료를 수집하거나 52개 시험기관에서 각각 7개월 동안 또는 서로 다양하게(즉, 각각 3-4개월 동안 100개의 시험기관) 자료를 수집하는 것이 수반될 수 있다. 모든 협력 시험자가 이 목표를 위해 협력할 수 있도록, 시험 웹사이트(www.globalpaedsurg.com)에서는 시험에 선정된 총 환자 수를 최신 상태로 유지할 것이다.

예비 시험(Pilot study):

시험에서 이용하기에 앞서 설계를 최적화하고 참가 기관 전반에서 효과적인 자료 수집 및 시험 완료에 대한 모든 타당성 또는 다른 장애물을 다루기 위해, 환자 자료 수집 양식, 시험기관 조사, 검증 자료 수집 양식 및 검증 조사의 예비 시험이 다양한 언어 및 대륙의 시험자 리더에 의해 수행된다.

자료 분석:

환자 및 시험기관 자료:

자료는 Stata 및 SAS 9.4 (Cary, NC; USA)를 이용하여 분석한다. 중복 자료가 존재하는 경우, 이를 제거한다. 공변량에 대한 결측 자료를 분석하여 그것이 결과와 관련된 것인지 여부를 확인하고, 그에 따라 완료 증례 분석 또는 다중 대체 기법을 분석에 이용할 것이다.

Chi 제곱 분석 또는 어느 군이든 10명 미만의 환자를 포함한 경우라면 Fisher 정확 검정을 이용하여 각각의 시험 대상 상태에 대해 LMIC와 HIC 간에 사망률의 유의한 차이를 확인할 것이다. 회계연도 2018년 동안의 저소득, 중간 소득, 고소득 국가에 대한 세계은행 분류를 이용할 것이다.¹⁷⁵

공변량과 일차 결과인 사망률 간에 단일 변량 로지스틱 회귀 분석을 수행할 것이다. 결과를 토대로, p -값 <0.10 의 공변량이 다변량 모델에 포함된다. 결과에 영향을 주는 중재 및 수술 전후 인자의 단계적 후진 제거(backward elimination)를 이용하여 최종적인 다단계(multi-level) 단변량 로지스틱 모델이 결정될 것이다. 결과는 오즈비 및 상응하는 95% 신뢰구간과 함께 제시한다. 교란 인자 및 효과 변경인자에 대해 자료를 보정한다. 잠재적 교란인자는 다음 항목을 포함한다: 출생 시 재태 연령, 체중, 출생 후 내원까지 걸린 시간, 일차 중재 시점의 미국 마취과학회(American Society of Anesthesiologists, ASA) 점수. 잠재적 효과 변경인자는 다음 항목을 포함한다: 수술 전후 항생제 투여, 수액 소생, 체온 조절, 배벽갈림증이 있는 신생아에서의 비경구 영양처림 상태에 특이적인 기타 신생아 관리의 제공.

교란 인자를 보정하여 사망률에 영향을 미치는 시험기관 인자를 확인하기 위해 다단계, 다변량 로지스틱 회귀 분석 또한 수행된다. $P<0.05$ 를 유의한 것으로 간주한다.

자료 검증:

가중 카파 통계량을 이용하여 시험 환자 자료와 검증 환자 자료의 일치 수준을 확인한다. 이는 검증되는 각 변수에 대한 일치율로 제시된다.

신생아 및 소아 수술을 위한 자원 및 시설의 이용 가능성에 대하여 2명 이상의 협력 시험자가 독립적으로 조사를 완료한 시험기관의 경우, 가중 카파 통계량을 이용하여 응답 간의 일치 수준을 확인한다.

자료의 보관, 관리 및 공유:

모든 자료는 보안이 유지되고 비밀번호로 보호되는 REDCap 데이터베이스에 저장된다.¹⁶⁴ REDCap 팀은 이러한 자료를 King's College London 서버에 매일 백업한다. 시험책임자 또한 비밀번호로 보호되는 암호화된 메모리 스틱 2개에 매주 자료를 백업할 것이다. 모든 자료는 King's College London의 자료 관리 팀에서 감독하는 자료 관리 계획에 따라 관리되고 전체 시험 기간 동안 3개월마다 업데이트된다. 전체 자료세트는 시험 후 최소 10년 동안 안전하게 장기간 보관된다.

협력 시험자 개개인은 항상 자신의 시험기관 자료를 열람할 수 있을 것이다. REDCap을 이용하여 이를 다운로드하고 분석할 수 있다. 시험책임자는 전체 시험 기간 동안 자료 수집을 감독하고 후속 자료 분석을 시행하기 위해 전체 자료세트를 열람할 수 있을 것이다. 요구되는 바에 따라 전체 자료세트의 열람 권한이 시험팀 구성원에게 개인별로 부여될 것이다. 여기에는 자료 분석을 보조하는 통계학자가 포함된다. 자료 수집을 감독하는 운영 위원회 위원이 여기에 포함될 수 있다. 결측된 자료가 있는 자료세트를 완료할 목적으로 협력 시험자에게 연락하기 위해, 조직 위원회(organising committee) 위원이 여기에 포함될 수 있다.

주 시험 결과가 발표된 후에, 익명화된 전체 자료세트가 모든 협력 시험자와 공유되고 공개적으로 이용 가능해질 것이다. 시험의 발표 또는 간행물 게재가 진행되는 동안 개별 협력 시험자, 시험기관 또는 국가를 결코 개별적으로 식별할 수 없을 것이다. 주 시험에 대한 게재의 경우, 분석을 위해 저소득, 중간 소득, 고소득 국가 내의 모든 자료를 통합할 것이다. 주 시험에 대한 게재 이후에, 한 국가 내의 협력 시험자들은 자신의 국가에서 입수된 자료의 하위분석을 실시할 수 있으나 해당 국가의 자료에 기여한 모든 협력 시험자가 동의하는 경우에만 가능하다. 공개적으로 이용 가능한 자료세트에서 개별 국가명은 식별할 수 없을 것이다 - 임의 번호가 각 국가를 대표할 것이다. 공개적으로 이용 가능한 익명화 자료는 대륙별 하위 분석을 수행할 수 있도록 대륙별로 식별 가능할 것이다.

현지 시험 승인/윤리적 고려사항:

King's College London 연구 윤리 위원회 가이드라인에 따라, 본 시험은 조사(audit)로 분류되며 따라서 윤리적 승인을 필요로 하지 않는다(부록 7, 8, 9).

이 시험은 아래와 같은 조사(audit) 기준을 충족한다:

- 수집되는 모든 자료는 현재의 관행을 평가하는 것이다. 시험은 일반적인 환자 관리의 어떠한 변화도 수반하지 않는다.
- 저소득, 중간 소득, 고소득 국가에서 현재의 관행 및 결과를 문헌에 발표된 표준치와 비교할 것이다. 표 2는 고소득 국가에서 7가지 시험 대상 상태 각각에 대한 현재의 표준 사망률을 상세히 제시한 것이다.
- 모든 시험 자료는 시험팀에 알려져야 해서 통상적으로 수집되는 정보이며, 환자/부모에게 어떠한 추가적인 질문도 하지 않는다.
- REDCap에 입력되는 모든 자료는 완전히 익명이며, 환자를 식별할 수 있는 정보는 없다.
- 시험 결과에서 개별적인 협력 시험자, 시험기관 또는 국가를 독립적으로 식별할 수 없을 것이다.
- 모든 자료는 King's College London 자료 보호팀에서 정기적으로 업데이트하고 관리하는 자료 보호 계획을 통해 안전하게 보관되고 관리된다.

NHS 환자와 관련하여 King's College Hospital Research Ethics Department의 추가적인 조언을 구하였다. 이 시험은 조사(audit)로 분류되므로 윤리적 승인이 요구되지 않는다는 확인을 받았다. 그에 따라 반드시 조사(audit)에 대한 현지 승인을 받아야 한다(부록 10).

연구의 협력 시험자들은 현지 규정에 따라 시험기관에서 시험에 대해 현지 승인을 받아야 할 것이다. 일부 기관에서는 시험이 조사(audit)로 간주될 수 있지만, 다른 기관에서는 완전한 윤리적 승인이 요구될 수도 있다. REDCap 자료 수집 도구에 로그인할 접속 권한을 얻으려면, 시험책임자에게 이메일로 발송된 현지 시험 승인의 증거가 요구된다.

공식적인 윤리 또는 점검 위원회가 존재하지 않는 경우, 협력 시험자는 참여하기 위해 반드시 병원장 또는 외과, 소아과, 신생아과 병동의 책임자로부터 승인을 받아야 한다. 이러한 경우, 후자의 경우임을 확인하는 서명이 기재된 서한을 시험책임자에게 이메일로 전송한다.

개인 정보가 제거된 통상적인 익명 자료를 수집하는 임상 조사(clinical audit)의 경우, 대개 환자의 동의가 요구되지 않는다. 하지만 협력 시험자는 이와 관련한 현지 규정을 확인하고 그에 따라 규정을 준수해야 한다.

자금 지원:

REDCap 자료 수집 도구와 REDCap 관리팀 및 자료 보호팀의 지원(£4032), 웹사이트 설계, 개발, 유지(£850)의 비용을 감당하기 위해 Wellcome Trust에서 자금을 지원하였다.

이와 같이 대륙 전체 및 전 세계에서 다른 협력, 전향적, 관찰 코호트 시험과 비슷하게, 자금은 개인에 대한 윤리적 적용에 이용될 수 없으며 시험에 참여하는 협력 시험자들에게 지급되지 않는다.^{1,26,154-156,176}

협력 시험자들은 자신이 담당하는 환자에 관하여 익명 자료를 수집하고, 전체 시험 기간 동안 그 자료의 소유권을 유지하고, 현지의 조사(audit) 및 개선 목적을 위해 자료를 다운로드하고 분석할 수 있을 것이다. 모든 협력 시험자는 결과로 얻은 간행물의 공동 저자가 될 것이며, 4페이지에서 강조했듯이 이 시험은 협력 시험자, 팀, 미래의 환자에게 추가적인 기회와 이득을 제공할 것이다. 여러 시험기관에서, 조사(audit) 및/또는 윤리적 승인에 비용이 발생하지 않는다. 비용이 요구되는 시험기관의 경우, 윤리 검토 위원회는 심사비 목적상 이 시험이 공식적인 국제적 시험이 아니라 현지에서 주도되는 협력 프로젝트라는 점을 고려할 수 있다.

환자 추적관찰 시에는 자금을 이용할 수 없다. 현행 서비스의 능력 내에서 할 수 있는 최선을 다하여 일차 중재 후 30일까지 환자를 추적관찰하도록 한다. 추적관찰이 불가능한 시점을 자료 수집 양식에 문서화하는 방안이 있다.

Wellcome Trust는 상호 심사(peer-reviewed) 학술지에서 결과를 공개적으로 발표하도록 권장한 것과 발표 이후에 익명화된 전체 자료세트를 공개적으로 이용할 수 있도록 한 것 외에, 임상 시험 계획서의 내용에 대해서는 조언하지 않았다.

한계:

- 본 시험은 시험에 선정되기 위해 시험기관에 오는 신생아 및 소아의 관리 및 결과만 수집한다. 특히 LMIC에서 이러한 상태가 있는 일부 소아는 요구되는 수술적 치료를 제공할 수 있는 기관에 절대 갈 수 없어서 지역사회에서 사망 또는 일생 동안의 장애가 초래될 수 있다. 따라서, 결과는 LMIC에서 이러한 상태로 인한 실제 이환율 및 사망률의 과소추정을 나타낼 가능성이 높다.
- 참여하는 시험기관은 누적(snowballing) 편의 표본 추출을 통해 모집한다. 시험에 참여하기 위한 네트워크와 능력을 갖춘 시험기관은 신생아 및 소아의 외과적 치료 능력이 더 크고 따라서 결과가 더 좋은 일부 기관을 대표할 수 있다. 이에 대해 평가하기 위해, WHO 분류에 따라 참여 시험기관의 의료 수준을 기록할 것이다. 하지만 실제로 3차 의료 시설 외의 기관이 본 시험에서 제시된 선천성 기형으로 내원하는 신생아에게 확실한 외과적 치료를 제공할 수 있을 가능성은 낮다. 이 시험은 항문직장 기형에 대한 장루, 허르쉬스푸룽병 환자에 대한 직장 세척이나 장루 또는 배꼽탈장에 대한 보존적 관리처럼 생명을 구하는 고식적 수술을 지역 병원에서 받는 환자를 놓칠 수 있다.
- 추적관찰은 일차 중재 후 30일로 제한된다. 따라서 이 시험은 환자의 급성기 관리 및 결과를 수집할 것이지만 그보다 장기적인 결과는 수집하지 못하며, 선천성 기형이 있는 환자에게는 장기적인 결과 또한 장기적인 장애 및 삶의 질 측면에서 중요성이 있다.

연구 역량 강화:

시험 참여는 협력 시험자들에게 현지 시험 승인 획득, 환자를 식별하고 자료를 수집하기 위한 임상시험 계획서 이용, REDCap 자료 수집 도구의 이용, 자료 검증 절차, 자료의 분석, 해석, 작성 예시를 포함하여 연구 수행의 경험을 제공해 줄 것이다. REDCap을 이용하여 자신의 시험을 수행하는 데에 관심이 있는 모든 협력 시험자에게는 이 소프트웨어를 이용하여 프로젝트를 설정하는 방법에 관한 온라인 교육 세션이 제공될 것이다. 이러한 과정을 통해 협력 팀에서의 연구 역량 향상을 지원하고자 하며, 이는 결과적으로 신생아 및 소아 수술에 관한 국제적인 추가 연구를 독려하는 것을 목표로 한다.

이 시험 기간 동안 Global PaedSurg Research Collaboration을 설립함으로써, 미래의 결과 개선을 목표로 한 지속적인 협력 업무 및 중재 시험의 플랫폼을 마련할 것이다. 2016/17에 수행된 PaedSurg Africa 다기관 전향적 코호트 시험의 결과를 이용하여 Wellcome Trust에서 자금을 지원받았던, 사하라 이남 아프리카 전역에서 배벽갈림증이 있는 채로 태어난 신생아의 생존 개선을 목표로 한 다기관 중재 시험이 그 예이다.

연구 교육 연수과정(fellowship):

상기에 더하여, 협력 시험자들은 주 시험과 병행하여 선택적인 연구 교육 연수과정에 착수할 기회를 가질 것이다. 이러한 연수 기간 동안, 목표는 협력 시험자가 자신의 현지 연구 프로젝트를 개발하고 착수하도록 하는 것이다. 아래의 주제를 다루는 월간 연구 웨비나(webinar)가 제공된다:

1. 연구의 질문과 가설 생성
2. 시험 설계의 유형
3. 임상시험 계획서 작성
4. 윤리적 고려사항 및 시험 승인
5. 자료 수집
6. 자료 정제(cleaning) 및 분석
7. 자료 해석
8. 발표를 위해 학술대회에 제출할 초록 작성
9. 원고 작성
10. 학술지의 선택 및 게재를 위한 제출

2018년 10월부터 1년 동안 총 10회의 온라인 세션이 있을 것이다. 각 세션은 1-2시간 지속된다. 세션 동안, Global PaedSurg 주 시험을 개발하고 수행하는 각 단계를 업무 예시로 이용할 것이다. 웨비나는 영어로 진행되지만, 각 세션의 요약은 필요에 따라 다양한 언어로 제공된다. 웨비나와 더불어, 자신의 시험을 개발하고 수행하고 작성하는 동안 일대일 조언과 지원을 제공하기 위해 협력 시험자와 학자(동일한 언어를 사용하는 자)를 파트너로 지정하는 멘토링 계획이 확립될 것이다.

목표는 각 참가자가 발표를 위해 학술대회에 제출할 자신의 초록을 작성하는 것이 될 것이다. 멘토는 또한 참가자에게 간행물 게재를 위한 결과 작성을 지원할 것이다. 모든 참가자는 연구 교육 연수과정 완료를 확인하는 증명서를 받게 된다. 초록을 선택한 후, 10명의 참가자는 온라인 원격회의를 통해 더 많은 Global PaedSurg 협력 시험자들에게 자신의 연구 결과를 발표하도록 요청을 받을 것이며 상위 3명은 상을 받을 것이다.

연구 교육 연수과정에 착수하지 않는 협력 시험자 집단에게는 제1저자로서 결과를 발표하고 간행물에 게재할 기회와 함께 연구 역량 강화에 대한 연수과정 전후의 평가를 설계하고 시

행할 기회가 있을 것이다. 이는 주 시험에 대한 별도의 윤리적 승인을 필요로 한다. 연구 경험이 있는 협력 시험자들은 멘토로 자원하도록 초빙될 것이다.

배포:

발표:

시험에 참여할 협력 시험자를 모집하기 위해, 처음에는 소아의 수술, 전반적 수술, 전반적 건강, 소아의 건강 및 선천성 기형에 초점을 둔 국제 학술대회에서 시험의 개념과 설계를 발표할 것이다. 이 과정은 시험 참여를 촉진할 뿐 아니라, 국제 보건 의제 내에서 선천성 기형을 고려할 필요성에 대해 인식을 높이는 데에도 도움이 될 것이다. 시험이 완료된 후에, 결과는 전 세계적으로 현지, 지역별, 국가별 학술대회와 국제 학술대회에서 발표될 것이다. 임상시험 계획서와 시험 결과 모두의 홍보 목적 발표는 전 세계 모든 지역에서 모든 수준의 교육, 학문을 갖춘 협력 시험자에 의해 발표된다. 이를 통해, LMIC의 협력 시험자가 학술대회 조직을 통해 학술대회에 참석하여 발표하기 위한 여행 장학금을 받을 기회를 갖는 경우가 종종 있다. 이는 시험 결과의 배포에 도움이 될 뿐만 아니라 소아의 외과적 치료 전문가가 국제 회의에 참석하고 발표하고 네트워크를 형성할 기회를 만들어 준다.

모든 협력 시험자는 자신이 속한 지역사회 내에서 의식을 고취시키기 위해 현지에서, 지역별로, 국가별로 결과를 발표하는 것이 권장된다. 이러한 목적을 위해 다양한 언어로 된 표준 파워포인트 프레젠테이션 및 포스터가 제공된다. 중복을 방지하고 모든 학술대회 규정이 충족되도록 보장하기 위해, 시험책임자와 조직 위원회가 모든 발표를 조정할 것이다.

간행물 게재:

임상시험 계획서가 ClinicalTrials.gov에 등록될 것이며, 상호 심사 간행물 게재를 위해 임상시험 계획서가 제출될 것이다. 시험이 완료된 후에, 수행된 자료 분석 및 시험 결과에 대하여 협력 시험자 간에 공유하고 논의하기 위해 1회 이상의 원격회의가 개최된다. 제출 전 승인을 위해 모든 협력 시험자와 최종 원고를 공유할 것이다. 주 결과 논문은 상호 심사 학술지에 공개적으로 게재하기 위해 제출된다. 모든 협력 시험자가 PubMed에 인용 가능한 공동 저자로 열거되도록 요청해야 한다.

간행물 게재 이후:

게재 이후에, 협력 시험자는 시험 결과에 대해 피드백하고 환자 치료의 개선 분야를 고려하기 위해 현지 윤리 위원회 및 팀과 원고를 공유할 수 있다. 시험 결과를 현지에서 수집된 자료와 비교할 수 있고, 협력 시험자는 시험 기간 동안 언제든지 이를 다운로드할 수 있으며 시험 완료 후에는 시험책임자가 이를 요청할 수 있다. 익명화된 전체 자료세트를 공개적으로 이용할 수 있을 것이다.

협력 시험자는 소속 국가(해당 국가의 모든 협력 시험자가 동의하는 경우), 지역 또는 대륙의 자료에 대해 하위분석을 수행할 기회를 가질 것이다. 해당 지역에 대한 자료를 제공하는 모든 현지 협력 시험자, 해당 지역의 국가/지역/대륙 리더, 시험자 리더, 간사 리더, 운영 위원회가 공동 저자로 열거될 것이다.

결과:

본 시험의 목표는 전 세계적으로 흔한 생명을 위협하는 선천성 기형의 집합에 대한 관리 및 결과를 우리가 아는 한 처음으로 규정하는 것이다. 이는 저소득, 중간 소득, 고소득 국가 간에 용인될 수 없는 결과 차이와 국제 보건 의제 내에서 선천성 기형이 있는 신생아의 산전 진단 및 외과적 치료 모두를 개선하는 데에 중점을 둘 필요성에 대하여 의식을 고취시키는 데에 도움이 될 것이다. 선천성 기형은 전 세계적으로 5세 이하의 주요 사망 원인 중 다섯 번째가 될 정도로 증가하고 있음에도 불구하고, 신생아의 외과적 치료는 아직 UNICEF 및 WHO 같은 기구 내에서 진지하게 여겨지지 않는다. 이는 선천성 기형, 특히 LMIC에서 위장관을 침범하는 선천성 기형에 관한 연구가 부족하기 때문일 수 있다. 본 시험은 그러한 지지 활동을 위해 요구되는 지리학적으로 종합적인 일련의 대규모 자료세트를 제공할 것이다. 이를 통해 국가별 수술 계획(National Surgical Plan)을 구축할 때에 신생아 수술 치료를 포함시키도록 뒷받침하는 증거를 현지 외과팀에 제공할 것이며, 자료가 국제적 변화를 뒷받침한다면 국제적 수술 치료에 관한 지지 활동을 제공할 것이다. 지속 가능한 개발 목표 3.2를 충족하여 2030년까지 예방 가능한 원인에 의한 신생아 또는 5세 이하 소아의 사망이 발생하지 않게 하려면, 이것이 필수적이다.

부록

1. Collaborator roles

There are many ways in which to participate in this study:

1) As a local collaborator:

This involves:

- discussing the study with relevant members of your team who care for children with the study conditions and creating a team (or more than one team) to participate in the data collection. Data collection can be undertaken by just one team for up to seven months duration (between October 2018 to April 2019) or by multiple teams each collecting data over a different one-month period. There can be up to three collaborators in a team.
- using the study protocol to apply for and gain approval for the study at your institution.
- using the criteria set in the protocol to identify patients to include in the study.
- collecting prospective data using the pre-designed data collection forms.
- uploading anonymised data onto REDCap.
- maintaining a confidential list of all patients included within the study along with their REDCap IDs in order to avoid duplications and to be able to identify them at a later date for follow-up and validation if required.

Collaborators will have the opportunity to present the study at meetings and conferences across the globe - initially the study concept to recruit collaborators and then subsequently the study results once it is complete. This will be co-ordinated by the principal investigator and the organising committee to avoid duplications and to ensure all conference regulations are complied with.

2) As a Country-Lead:

In addition to the roles of a local collaborator, a country lead helps to recruit other collaborators to participate in the study from across their country. They also help to trouble-shoot with questions from local collaborators and may help to provide support with gaining local study approval. Another role may be to help translate the study literature into the local language of the country if required.

3) As a Continent or Regional Lead:

In addition to the roles of a local collaborator, a continent or regional lead will help to recruit country leads. They will act as a first port of call for country leads who have questions regarding the study. They will encourage and co-ordinate presentations of the study protocol at national and international meetings and conferences within their region or continent to help recruit collaborators. Following such presentations, they will help to direct interested collaborators to the appropriate country lead for further advice.

4) As a Lead Organiser:

Roles of a lead organiser may include one or more of the following activities:

- **Developing a logo for the study.**
- **Developing and maintaining a 'Global PaedSurg' website.**
- **Co-ordinating a blog on the website with contributions from collaborators from around the world.**
- **Translation of study documents, the REDCap data collection tool and the website to optimise inclusivity into the study of all countries around the world.**
- **Development of the REDCap data collection tool.**
- **Running the Global PaedSurg Twitter account.**

- Initiating and running a Global PaedSurg Facebook account.
- As above for other social media outlets.
- There will be an opportunity for a group of collaborators to write up the study protocol for publication in advance of data collection.
- Registration of the protocol on ClinicalTrials.gov.
- Maintenance of the collaborator database.
- **Communication with collaborators.**

5) As a Lead Investigator:

Roles of a lead investigator may include one or more of the following activities:

- Participation in the pilot study and provision of feedback on how to optimise the data collection forms and study prior to study launch in October 2018.
- Participation in the pilot study and design of the data validation process.
- **Translation of study documents, the REDCap data collection tool and the website to**
- optimise inclusivity into the study of all countries around the world.
- There will be an opportunity for a group of collaborators to write up the study protocol for publication in advance of data collection.
- **Registration of the protocol on ClinicalTrials.gov.**
- Opportunity to participate in the writing committee for the main results manuscript.

5) As a Member of the Steering Committee:

- Participation in the study design and protocol development.
- Participation in the ethical application for the study at King's College London.
- Participation in the writing and revising of the study protocol for publication.
- Participation in the data analysis, write-up and revisions of the results manuscript for publication.
- Oversight and decisions regarding the study.

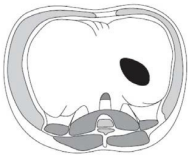
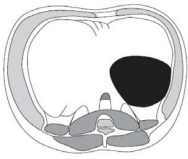
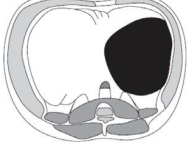
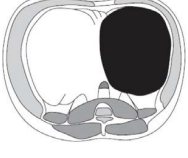
The Principal Investigator for the study is Ms Naomi Wright MBChB (Hons) BSc (Hons) MRCS DCH, Paediatric Surgery Registrar and Wellcome Trust Clinical PhD Fellow at King's Centre for Global Health and Health Partnerships, King's College London, UK. Email: paed surg.research@gmail.com. Tel: 0044 7824468954.

***** All collaborators will be co-authors of resulting presentations and will be PubMed Citable co-authors of the resulting publication(s).**

2. 자료 수집 양식에서 이용하는 용어 모음

용어	정의
출생 시 재태 연령	여성의 마지막 월경 주기 첫 날부터 출생 시까지의 주수.
일차 중재: 각 시험 대상 상태의 정의	• 식도 폐쇄증: 식도 폐쇄증 및/또는 기관-식도 누공을 관리하기 위한 고식적 수술이나 완결 수술. • 선천성 횡격막 탈장: 탈장을 교정하고 결손 부위를 봉합하기 위한 수술. • 장 폐쇄증: 장루 형성 및 일차 문합을 포함하여 폐쇄를 관리하기 위한 고식적 수술이나 완결 수술. • 배벽갈림증: 장을 피복하거나 교정하기 위한 시술 및/또는 결손 부위를 봉합하기 위한 시술. 여기에는 사일로(silo)의 적용이 포함된다(수술을 계속 필요로 하는지 여부와 무관). 중재 전에 비닐 덮개(백이나 랩)로 장의 일차 피복을 시행한 경우는 제외된다. • 배꼽탈장: 수술 또는 보존적 관리를 받는 환자에서 낭에 대한 국소 치료의 적용(수술을 계속 필요로 하는지 여부와 무관). • 히르쉬스프루병: 일시적 수술이나 완결 수술, 또는 보존적 관리를 받는 환자에서 직장/원위부 장 관류, 완하제, 수지 자극. 수술 전 세척은 이에 포함되지 않는다. 환자가 일차 입원 기간 동안 수술을 받는다면, 일차 중재는 수술로 정의한다. • 항문직장 기형: 고식적 수술이나 완결 수술, 또는 저위 항문직장 기형이 있으며 보존적 관리를 받는 환자에서 항문/누공 확장. 항문/누공 확장에 실패하고 환자가 일차 입원 기간 동안 계속 수술을 필요로 한다면, 일차 중재는 수술로 정의한다. 마취제의 이용 여부 및 위치와 상관없이 외과적 중재를 포함시키도록 한다 - 반드시 수술실에서 시행된 중재여야 포함되는 것은 아니다. 일차 중재에는 다음 항목이 포함된다: • 선천성 기형의 고식적 또는 완결 관리와 직접적으로 관련되지 않은 외과적 시술. 예를 들어, 흉곽 배액관 삽입, 복강 배액관 삽입, 중심 관(central line) 삽입은 여기에서 제외된다.
미국 마취과학회(ASA) 점수	1. 건강한 사람, 2. 경증 전신 질환, 3. 중증 전신 질환, 4. 생명을 지속적으로 위협하는 중증 전신 질환, 5. 수술을 받지 않고 생존할 것으로 예상되지 않는 빈사상태의 환자.
추적관찰	여기에는 인편, 전화, 기타 방법을 포함한 환자/환자 가족과의 모든 신뢰할 만한 의사소통이 포함될 수 있다.
병원 체류 기간	여기에는 입원일과 퇴원일이 포함된다. 예를 들어, 10월 5일에 내원했다가 10월 10일에 퇴원한 환자의 병원 체류 기간은 6일이다. 환자가 사망한 경우, 사망 시까지의 일수를 기록한다. 환자가 퇴원 후에 다시 내원하는 경우, 이후의 입원은 제외하고 일차 입원의 기간만 포함시킨다.
수술 부위 감염(SSI)	Centre for Disease Control¹⁷⁷은 이를 수술 후 30일 이내에 다음 중 한 가지 이상을 포함하는 것으로 정의한다: 1) 표재 또는 심부(근막 또는 근육) 절개부의 화농성 배액이 있으나, 수술 부위의 장기/공간 요소 내에서는 그렇지 않음 또는 2) 다음 중 2가지 이상: 통증 또는 압통; 국소 종창; 발적; 열감; 발열; 그리고 감염을 관리하기 위해 절개부를 고의로 개방하거나 절개부가 자연적으로 벌어지거나 임상의가

	SSI를 진단함(스왑 배양 음성인 경우에는 이 기준 제외) 또는 3) 상처 안에 농양이 있음(임상적 또는 방사선학적으로 확인됨).
창상 열개	수술 후에 모든 창상 층이 개방됨
패혈증	패혈증은 세균, 바이러스, 진균 원인이 의심되거나 확인된 SIRS(전신성 염증 반응 증후군)이다. SIRS는 자극에 대한 반응이며, 다음 중 2가지 이상을 초래한다: 체온 > 38.5°C 또는 < 36°C, 빈맥*, < 1세 소아에서의 서맥*, 빈호흡*, 백혈구 감소증 또는 백혈구 증가증*, 고혈당증*, 정신 상태 변화, 고젓산혈증*, 중심 모세혈관 재충만 시간 증가 > 2초. *이 변수들은 연령에 대한 정상 범위를 벗어나는 값으로 정의한다.
적절한 항생제	그람 음성, 그람 양성, 혐기성 세균을 포함하는 광범위 항생제 또는 현지 가이드라인에 의거하여 해당 상태의 경험적 표준 치료에 해당하거나 미생물 검체를 통해 제시된 감수성에 근거한 항생제.
저체온증	중심 체온이 < 36.5°C인 경우로 정의.
저혈량증	진단 기준은 다음 중 한 가지 이상을 포함한다: 중심 모세혈관 재충만 시간 연장 > 2초, *빈맥, 반상 피부, *소변 배출량 감소, 청색증, 의식 장애, *저혈압. *이 변수들은 연령에 대한 정상 범위를 벗어나는 값으로 정의한다.
첫 번째 경장 영양	환자가 어떠한 경로를 통해서든 경장 섭취를 한 첫 날
완전 경장 영양	환자가 해당 연령에 대해 요구되는 경장 섭취의 전체 부피와 내용물을 견디며 다른 영양 공급에 의존하지 않음
OA +/- TOF의 유형(Gross 분류)	A: 누공 없음, B: 근위 TOF, 원위 OA, C: 근위 OA를 동반한 원위 TOF, D: 근위 및 원위 TOF, E: OA를 동반하지 않은 H형 TOF.
장 간격(long gap) OA	척추체 4개 이상의 간격. 해부학적으로 TOF가 없는 증례 또는 일차 수복을 실행할 수 없는 원위 누공의 분열 후 척추체 4개 이상의 간격.
단 간격(short gap) OA	척추체 4개 미만의 간격. 대개 일차 문합을 실행할 수 있음.
패렴	대개 세균 또는 바이러스 감염에 의해 유발되며 폐포가 고름으로 차고 딱딱해질 수 있는 폐 감염.
CDH Study Group (SG) 분류 54,178,179	Defect A: 최소한의 결손으로, 대개 "근육 내" 결손이며 반 횡격막의 >90%가 존재함; 이러한 결손은 흉벽 둘레의 <10%를 침범함. Defect B: 반 횡격막의 50-75%가 존재함; 이러한 결손은 흉벽의 <50%를 침범함. Defect C: 반 횡격막의 <50%가 존재함; 이러한 결손은 흉벽의 >50%를 침범함. Defect D: 최대 결손(이전에 "무형성"으로 알려짐); 횡격막이 완전히 또는 거의 완전히 존재하지 않으며, 반 횡격막의 <10%가 존재함; 이러한 결손은 흉벽의 >90%를 침범함. 외과적으로, 척추를 지나서 후측 변연부가 존재하지 않고, 후외측 변연부가 존재하지 않으며 전측/전내측 변연부가 극소로 존재함. 실제로 조직이 전혀 존재하지 않는 경우는 드물기 때문에, 이는 CDHSG 회원 합의사항이다. "D" 결손은 모든 경우에 수복을 위한 패치(또는 근육판[muscle flap])가 요구되어야 한다. CDHSG 단계 결정 체계의 도식: 좌측 횡격막 결손은 복막강에서 반측 흉곽 방향을 바라보는 상으로 나타낸 것이다.

	Defect A  Defect B  Defect C  Defect D  우측 결손에 대한 결손 도식은 없으므로, CDHSG는 위 설명을 적용하고 도식을 역전시켜서(거울상) 우측 결손의 크기를 확인하도록 권장한다.
폐 고혈압	신생아의 지속성 폐 고혈압(PPHN)은 출생 후에 정상적인 과도 순환의 실패가 발생하는 경우로 정의한다. 이는 탈산소 혈액의 우좌 폐외 단락에 대해 이차적으로 저산소혈증을 유발하는 현저한 폐 고혈압을 특징으로 하는 증후군이다. 저산소혈증의 수준이 폐 질환 수준에 비해 심한 경우에는 이를 의심해야 한다. PPHN을 선별하고 진단을 보조하는 데 있어서, 심장 초음파가 중요한 역할을 한다.
폐쇄증의 분류	1) 관내막(intra-luminal web) 및 연속적인 근육층, 2) 장간막 결손을 동반하지 않은 폐쇄 구역, 3) 장간막 결손을 동반한 폐쇄 구역, 4) 다발성 폐쇄증 = 줄로 묶은 소시지 같은 외관. 공장-회장 폐쇄증은 제3형의 하위 분류로 추가 분류됨: 3a) 장간막 결손이 있는 폐쇄 구역, 3b) 사과 껍질(단일 동맥을 둘러싸고 있는 장).
복부 구획 증후군(ACS)	일회 호흡량 저하, 신장 관류 실패로 인해 발생한 소변 배출량 감소 또는 복강 내압 증가로 인해 유발된 기타 모든 장기 기능장애에 대한 이차적 호흡 기능부전.
중대한 배꼽탈장	제대 낭에 간의 >50%가 존재하고 복벽 결손 >5cm임
경미한 배꼽탈장	<5cm의 결손이 있는 영아
저혈당증	혈당 수치 <4 mmol/L (72mg/dL)
히르쉬스프루링병 관련 전장염(HAEC)	히르쉬스프루링병을 가지고 태어난 환자에서 소장 및/또는 대장의 염증.
Peña 자극기	ARM 환자에 대해 PSARP를 수행하는 동안 항문 괄약근을 식별하는 데에 흔히 이용되는 것으로, 근육에 위치시키는 자극기

3. 자료 수집 양식

자료 수집 양식에 이용되는 용어 모음은 부록 2 를 참조한다. REDCap 자료 수집 시스템에서는 각 자료 포인트 바로 옆에서 정의를 손쉽게 이용할 수 있도록 용어집이 자료 수집 양식 내에 통합된다는 점이 중요하다. 명확히 하기 위해, 아래에는 그러한 용어들을 개별적으로 제시하였다.

일반 자료 포인트:

이러한 자료 포인트는 시험의 모든 환자에 대해 요구된다.

일반적 질문	답변
인구학적 정보	
출생 시 재태 연령(GA)	22-44, 알 수 없음
내원 시 연령	일 단위(출생 당일과 내원 당일 포함)
성별	남성, 여성, 불명확, 알 수 없음
체중	내원 당일에, 킬로그램 단위
환자에게 시험 대상 상태 외에 다른 기형이 있는가? (해당되는 것 모두 선택)	예: 심혈관계, 예: 호흡기계, 예: 위장관계, 예: 신경계, 예: 비뇨생식기계, 예: 근골격계, 예: 다운 증후군, 예: 베크위트-위드만 증후군, 예: 남성 섬유증, 예: 기타 염색체, 예; 기타, 아니오
환자의 집부터 시험기관까지의 거리	킬로미터 단위
임상적 상태 및 환자 관리	
산전 초음파가 시행되었는가? *산전에 상태가 진단되었다면, 어느 GA에서 진단되었는가?	예: 시험 대상 상태가 진단됨*, 예: 문제가 확인되었으나 시험 대상 상태가 진단되지는 않음, 예: 문제가 확인되지 않음, 아니오
병원까지의 교통 수단	구급차, 보건 서비스를 통해 제공되는 기타 교통 수단, 환자 소유의 교통 수단, 병원에서 출생
분만 유형	질(자연), 질(유도), 제왕절개(선택적), 제왕절개(응급/비선택적)
도착 시 환자가 패혈증 상태였는가? 예라면, 도착 후 2시간 내에 적절한 항생제가 투여되었는가?	예, 아니오 예, 아니오
도착 시 환자가 저혈량 상태였는가? 예라면, 도착 후 2시간 내에 정맥 내 수액을 일시주입(bolus)으로 투여하였는가?	예, 아니오 예: 10mls – 20mls/kg, 예: > 20mls/kg, 아니오.
도착 시에 환자가 저체온 상태였는가? 예라면, 도착 후 2시간 내에 정상 체온이 되도록 환자를 가온하였는가?	예, 아니오 예, 아니오
환자에게 중심 정맥 접근을 시행하였는가? 예라면, 환자가 일차 입원 기간 동안 중심 정맥관 패혈증에 걸렸는가?	예: 제대 카테터, 예, 말초 삽입 중심 카테터(PICC), 예: 초음파 유도 하에 경피적으로 삽입한 중심 정맥관, 예: 초음파 유도 없이 경피적으로 삽입한 중심 정맥관, 예, 외과적으로 삽입한 중심 정맥관(개방 삽입[open insertion]), 아니오 예: 임상적으로 진단됨, 예: 미생물학적으로 확인됨, 아니오

가?	
병원에 도착한 후 일차 중재까지 걸린 시간	시간 단위(중재를 시행하지 않은 경우, 0 입력)
일차 중재 시점의 ASA 점수	1-5, 해당사항 없음(중재 없음)
일차 중재에 이용된 마취 유형	기관내 삽관을 동반한 전신 마취, 후두 기도를 동반한 전신 마취, 케타민 마취, 척추/미골 마취, 국소 마취, 마취하지 않음/진통제만 이용, 마취하지 않음/진통제 이용하지 않음, 해당사항 없음 - 수술이나 중재를 시행하지 않음.
누가 일차 중재를 위한 마취를 시행하였는가?	마취과 의사, 마취과 간호사, 담당 의사(medical officer), 외과의사, 기타 의료 전문가(기타의 경우, 명시), 마취를 시행하지 않음.
일차 중재 시에 수술 안전 체크리스트를 이용하였는가?	예, 아니오: 하지만 그것을 이용할 수 있었음, 아니오: 그것을 이용할 수 없었음
수술(또는 배벽갈림증 봉합) 후 항생제의 총 투여 기간	일 단위(수술 당일과 항생제 중단 당일 포함. 정맥 내 및 경구 항생제 포함).
환자가 일차 입원 기간 중에 수혈을 받았는가?	아니오: 요구되지 않음, 아니오: 요구되었으나 이용할 수 없었음, 예: 교차시험이 실시되지 않음, 예: 교차시험이 실시됨.
환자에게 환기가 요구되었는가? 예라면, 환자가 얼마나 오랫동안 환기 이용을 지속하였는가?	요구되었으며 이용할 수 있었음, 요구되었으나 이용할 수 없었음, 요구되지 않음 일 단위(환자가 중단하였다가 재발하여 추가 환기를 필요로 한 경우, 첫 번째 환기 에피소드만 포함시킨다).
첫 번째 경장 영양까지 걸린 시간 (일차 중재 후)	일 단위(산출 시에 일차 중재 당일 및 첫 번째 경장 영양 당일을 포함시킨다)
완전 경장 영양까지 걸린 시간(일차 중재 후)	일 단위(환자가 완전 경장 영양에 도달하기 전에 사망했다면 0 입력 또는 환자가 일차 중재 후 30일에 완전 경장 영양에 도달하지 못했다면 30 입력)
환자가 비경구 영양(PN)을 필요로 했는가? 예라면, 환자가 얼마나 오랫동안 PN을 투여 받았는가?	필요로 했으며 이용할 수 있었음, 필요로 했으며 요구되는 것보다 적게 간혹 이용할 수 있었음, 필요로 했으나 이용할 수 없었음, 필요로 하지 않음 일 단위(환자가 중단하였다가 다시 나빠져서 추가 PN을 필요로 했다면, PN의 첫 번째 에피소드만 포함시킨다. 투여량과 상관없이 환자가 PN을 투여 받은 모든 날을 포함시킨다)
결과	
환자가 퇴원 시까지 생존하였는가? 예라면, 환자가 일차 중재 후 30일에 여전히 생존해 있었는가? 아니오라면, 사망 원인:	예, 아니오(환자가 일차 중재 후 30일에 병원에서 여전히 생존해 있었던 경우 또는 환자가 중재를 받지 않았다면 입원 후 30일에 여전히 생존해 있었던 경우에 예를 선택한다). 예, 아니오, 퇴원 후에 추적관찰하지 않음, 일차 중재 후 30일까지 추적관찰하지 않음. 패혈증, 흡인성 폐렴, 호흡부전, 심부전, 영양실조, 전해질 이상, 출혈, 정맥 접근의 부재, 저혈당증, 특정 상태(재발성 기관-식도 누공, 재발성 횡격막 탈장, 문합부 누출, 허혈성 장, 배꼽탈장 낭 파열, 전장염), 기타(명시)
병원 체류 기간	일 단위
환자에게 수술 부위 감염이 있었는가?	예/아니오
환자에게 전층 창상 열개가 있었는가?	예/아니오
환자가 일차 중재 후 30일 이내에	아니오, 예: 경피적 중재, 예: 수술적 중재(여기에는

추가 중재를 필요로 하였는가?	배벽갈림증이 있으며 silo 시술을 받는 신생아에서의 통상적인 교정 및 결손부 봉합이 포함되지 않는다).
합병증을 평가하기 위해 일차 중재 후 30일까지 환자를 추적관찰하였는가?	아니오: 자료가 오로지 입원 시 관찰에 근거함, 아니오: 추적관찰은 시행하였으나 30일 이전에 시행함, 예: 대면하여 검토함, 예: 전화 상담원을 통한, 예: 다른 수단을 통한, 예: 30일 시점에 계속 입원 중이었음.
환자에게 합병증이 있었다면, 언제 진단되었는가?	일차 입원 기간 동안, 응급실 재방문 환자로서, 외래 환자로서의 정기 추적관찰 시에, 해당사항 없음(합병증 없음)
시험 대상 상태(해당하는 것 모두 선택)	식도 폐쇄증, CDH, IA, 배벽갈림증, 배꼽탈장, ARM, 히르쉬스프루병.

상태별 자료 포인트:

이러한 자료 포인트는 이전 항목에서 환자에게 존재하는 것으로 선택된 상태 또는 상태들에 대해서만 요구된다.

식도 폐쇄증(OA)

질문	답변
OA +/- TOF의 유형(Gross 분류)	A-E
장 간격 또는 단 간격	장, 단
내원 시 폐렴?	예: 임상적으로 진단됨, 예: 방사선학적으로 진단됨, 예: 기타 진단 수단, 아니오: 환자가 시험기관에서 태어남, 아니오: 환자가 시험기관 외부에서 태어났으나 도착 시에 폐렴의 증거가 없음
일차 중재(해당하는 것 모두 선택) 환자가 일차 식도 문합술을 받았다면, 수술 후 식도조영술이 시행되었는가? 예라면, 정기적 검사였는가 아니면 임상적으로 필요하였는가? 예라면, 언제 시행되었는가? 예라면, 결과는 어떠했는가? 방사선학적으로 누출이 진단된 환자의 경우, 그것이 임상적 증상과 연관되었는가? 일차 식도 문합술을 받지 않는 환자의 경우, 완결 수술이 계획된 연령이 몇 세인가? 향후 계획된 시술은 무엇인가?(해당하는 것 모두 선택)	TOF 결찰*, 식도 문합술*, 식도루형성술, 위조루술, 원위부 식도 결찰, 위-식도 분리, Foker 기법, 위저부 주름술, 기타(명시), 고식적 치료 예, 아니오 정기적 검사, 임상적으로 필요함 일차 수술 후 일수 누출 있음, 누출 없음 예, 아니오 개월 단위 간격 평가, 가능하다면 일차 식도 문합술, 위상견인, 공장 삽입 또는 결장 삽입(일차 식도 문합술이 불가능한 경우), 기타(명시)
수술 방식 개방 수술로 전환하였는가?	개흉술 근육 절개, 개흉술 근육 분리(splitting), 흉강경*, 개복술, 복강경*, 제한적인 국소 절개, 기타(명시) 예, 아니오
수술 후 첫 번째 경구 영양까지 걸린 시간	일 단위

완전 경구 영양까지 걸린 시간	일 단위(완전 경구 영양에 도달하기 전에 환자가 사망했다면 0 입력 또는 환자가 일차 중재 후 30일에 완전 경구 영양에 도달하지 못했다면 30 입력)
환자가 일차 중재 후 30일 이내에 상태에 특이적인 합병증을 경험하였는가? (해당하는 것 모두 선택)	폐렴, 중격동염, 기흉, 유미흉, 혈흉, 문합부 누출, 문합부 협착, 재발성 TOF, 기타(명시), 없음
환자에게 기관연화증이 있었는가? 예라면, 중재가 요구되었는가?	예: 임상적으로 진단됨, 예: 기관지 내시경을 통해 진단됨, 예: CT를 통해 진단됨, 예: 기관지조영을 통해 진단됨, 예: 기타 진단 방법, 아니오 예: 대동맥 고정술, 예: 기관절개술, 예: 기관지 스텐트, 예: 보조 관리(산소 +/- 환기)만, 예: 기타 치료(명시), 아니오

선천성 횡격막 탈장

질문	답변
CDH의 유형 Bochdalek CDH의 유형(CDH Study Group 분류 ^{54,178})	좌후측방(Bochdalek)*, 우후측방(Bochdalek)*, 양측 후측방(Bochdalek)*, 중앙, 전방(Morgagni), 기타, 알 수 없음 A-D, 기타(명시), 알 수 없음 (양측성 CDH가 있는 환자에게는 좌측과 우측 각각에 대해 이 질문을 한다)
산전에 진단된 경우, 폐-머리 비율(LHR)은 얼마였는가?	시행되지 않은/알 수 없는 경우, 0을 입력한다
태아 기관 폐쇄(FETO)가 시행되었는가? 예라면, 삽입 시 재태 연령이 언제였는가? 예라면 제거 시 재태 연령이 언제였는가?	예, 아니오
간의 위치	흉부, 복부
환자에게 폐 고혈압(모든 단계)이 있었는가? 예라면, 치료가 제공되었는가?	예: 임상적으로 진단됨, 예: 심장 초음파에서 확인된 진단, 예: 다른 진단 확인 방법, 아니오, 확실하지 않음 산화질소, 실테나필, 내피 수용체 차단, 프로스타사이클린, 알프로스타딜, 밀리논, 기타(명시), 없음: 요구되지 않음, 없음: 요구되었으나 이용할 수 없었음
환자가 체외막 산소공급(ECMO)을 받았는가? 예라면, 얼마나 오랫동안 받았는가?	예, 아니오 일 단위
일차 중재 *패치 치료를 한 경우, 이용된 재료? 동시에 시행된 다른 시술(해당하는 것 모두 선택):	일차 수복(흡수성 봉합사), 일차 수복(비흡수성 봉합사), 패치 수복*, 퍼마콜(Permacol), PTFE, 알로덤(alloderm), 다크론(dacron), 메쉬 플러그(mesh plug), 근육편(muscle flap), 서지시스(surgisis), 기타(명시) 흉곽 배액관 삽입, 복벽 패치, 위바닥주름술, 회전이상의 교정, 충수절제술, 기타(명시), 없음
수술 방식 *개방 수술로 전환?	개복술, 복강경*, 개흉술, 흉강경*, 기타(명시) 예, 아니오
일차 수술 후 30일 이내에, 상태에 특이적인 합병증? (해당하는 것 모두 선택)	공기 누출(단지 흉강 내 과잉 공간에만 누출된 것 제외 - 이는 일반적인), 유미흉, 재발, 유착성 폐쇄

장 폐쇄증

질문	답변
장 폐쇄증의 유형	십이지장, 공장-회장, 결장
폐쇄증의 분류	1,2,3a,3b,4
일차 중재 일차 문합술을 받은 경우, 피복 장루(covering stoma)를 형성하였는가? 개방성을 확인하기 위해 원위부 장을 세척하였는가?	개복술(Kimura의 다이아몬드 모양 문합술, 측-측 문합술, 단-단 문합술, 일차 루프식 장루, 일차 분리식 장루, 일차 Bishop-Koop 장루, Santulli 장루, 기타) 예, 아니오 예, 아니오
일차 중재 후 30일 이내의 상태 특이적 합병증(해당하는 것 모두 선택)	문합부 누출/협착증, 짧은 창자, 추가 폐쇄증을 놓침, 유착성 장 폐쇄

배벽갈림증

질문	답변
배벽갈림증의 유형	단순성, 복합성: 폐쇄증 관련, 복합성: 괴사 관련, 복합성: 천공 관련
배벽갈림증 봉합 방법 *단계적 봉합을 시행한 경우, 어떤 방법이 봉합에 이용되었는가? *어떤 종류의 silo가 이용되었는가?	수술실(OR)에서의 일차 봉합, 침상(cotside)에서의 일차 봉합, *기성 silo를 이용한 단계적 봉합, 수술용 silo를 이용한 단계적 봉합(멸균 즉석[improvised] silo 포함), 기타 방법(명시), 해당사항 없음: 고식적 치료. 전신 마취(GA) 없이 봉합사를 이용하지 않는 봉합(sutureless closure), GA 하에 봉합사를 이용하지 않는 봉합, GA 없이 봉합사를 이용한 봉합, GA 하에 봉합사를 이용한 봉합 기성 silo, 스프링 장진형(spring loaded) silo, Alexis 창상 보호기 및 견인기, 수술용 silo, 즉석(improvised) silo, 여성용 콘돔, 기타
입원 후 몇일에 복벽 봉합이 달성되었는가?	일 단위
일차 중재 후 30일 내에 신생아가 이러한 합병증 중 어느 것이든 경험하였는가? (해당하는 것 모두 선택) 환자에게 ACS가 있었다면, 다시 개복하였는가?	허혈성 장, 복부 구획 증후군*(ACS), 괴사성 장염. 예, 아니오

배꼽탈장

질문	답변
배꼽탈장의 유형	경미함, 중대함
도착 시에 저혈당 상태였는가?	예, 아니오, 혈당을 측정하지 않음
일차 중재 보존적 관리의 경우, 배꼽탈장 낭에 국소 치료를 적용하였는가?	일차 수술 봉합, 단계적 봉합, 보존적 관리 예: 설파디아진 은, 예: 베타딘, 예: 꿀, 예: merbromide 유제법, 예: 기타(명시), 아니오
향후 관리 계획은 무엇인가?	더 이상의 수술 계획 없음, 이 병원에서 지연성 봉합, 타병원에서 지연성 봉합, 기타(명시)

항문직장 기형(ARM)

질문	답변
항문직장 기형의 유형(Krickenbeck 분류) ^{120,121}	저위 ARM: 회음부(피부) 누공 고위 ARM: 요도직장 누공(전립선, 구부[bulbar]), 직장-방광 누공, 음부(Vestibular) 누공, 배설강, 누공 없음, 항문 협착증, 고위 ARM: 현재 유형은 알 수 없음, 드문 변형(결장 낭[pouch colon], 직장 폐쇄증/협착증, 직장-질 누공, H 누공, 기타)
환자에게 수술 전에 장 천공이 있었는가	예, 아니오
일차 중재가 시행되었는가? (해당하는 것 모두 선택) 일차 항문직장 재건이 시행된 경우, 수술 중에 근육 복합체의 위치를 확인하기 위해 Peña 자극기 또는 그와 동등한 것이 이용되었는가?	누공 확장: 수술하지 않음, 루프식 S상 결장루, 분리식 S상 결장루, 루프식 횡행 결장루, 분리식 횡행 결장루, 기타 장루, 항문 성형, 후방 시상 항문직장성형술(PSARP), 복부천골회음부 pull-through, 복부회음부 pull-through, 복강경 보조하 pull-through, 고식적 치료, 기타(명시) 예, 아니오: 장비를 이용할 수 없었음, 아니오: 장비를 이용할 수 있었지만 이용하지 않음
환자가 일차 중재 후 30일 이내에 다음 합병증 중 어느 것이든 경험하였는가? (해당하는 것 모두 선택)	전해질 이상, 장루액의 과배출(20mls/kg/day 이상), 장루 탈출/함몰/탈장, 장루 주위 피부 손상(skin breakdown) (또는 피복 장루[covering stoma]를 만들지 않고 일차 재건 수술을 시행한 경우, 항문 주위), 항문 협착증(피복 장루를 만들지 않고 일차 재건 수술을 시행한 경우)
향후 관리 계획은 무엇인가? (해당하는 것 모두 선택)	더 이상의 수술적 관리 없음, 동일한 병원에서 항문성형술/pull-through, 타병원에서 항문성형술/pull-through, 동일한 병원에서 장루 복원술(stoma closure)이 계획되어 있음, 타병원에서 장루 복원술이 계획되어 있음, 기타(명시).

히르쉬스푸룽병

질문	답변
출생 후 첫 번째 태변 배출까지 걸린 시간	24시간 미만, 24-48시간, 48시간 이상, 알 수 없음
내원 시 특징(해당하는 것 모두 선택)	복부 팽만, 담즙성 구토, 비담즙성 구토, 섭식 불량, 전장염 의심, 천공, 기타
히르쉬스푸룽병의 진단 근거(해당하는 것 모두 선택) *생검에 근거했다면, 조직 염색 방법은 무엇이었는가? (해당하는 것 모두 선택)	유전자, 점막 생검*, 전층 생검*, 항문직장압 측정, 바륨 관장, 확인되지 않음: 단지 의심 상태임, 기타 헤마톡실린 및 에오신(H&E), 아세틸콜린 가수분해효소, 칼레티닌, 기타(명시)
무신경절증의 길이	직장, 직장-S상 결장, 하행 결장까지, 횡행 결장까지, 상행 결장까지, 소장 침범, 현재 알 수 없음
일차 중재	보존적: 치료하지 않음, 보존적: 수지 자극(digital stimulation), 보존적: 완하제만 이용, 보존적: 정기적인 직장 세척/관장, 최초의 직장 세척/관장 후 동일한 병원 입원 기간 동안 장루, 일차 장루(이전에 3회 미만의 직장 세척/관장), 일차 pull-through(Swenson, Duhamel, Soave, 기타), 경항문 후방 항문직장 근절제술, 고식적 치료.

일차 pull-through가 시행된 경우, 환자에게 피복 장루(covering stoma)가 있었는가?	예, 아니오
복강경 보조 하에 시행되었는가?	예, 아니오
일차 중재로부터 30일 이내에 환자가 무엇이든 상태에 특이적인 합병증을 경험하였는가? (해당하는 것 모두 선택)	전장염, 전해질 이상, 장루액의 과배출(20mls/kg/day 이상), 장루 탈출/함몰/탈장, 장루 주위 피부 손상 (skin breakdown) (또는 피복 장루[covering stoma] 없이 일차 pull-through를 시행한 경우, 항문 주위), 항문 협착증 또는 수술 후 폐쇄 또는 문합부 누출(피복 장루 없이 일차 pull-through를 시행한 경우)

분기 논리(branching logic)를 이용하여, 환자와 관련이 있는 경우에만 위 표의 동일한 상자 내에 표시된 후속 질문이 표시되도록 할 것이다. 이를 통해, 자료 수집 양식의 작성 시간을 최소화할 것이다.

일수가 요구되는 경우, 산출 시에 첫째 날과 마지막 날을 포함시키도록 한다. 예를 들어 2018년 10월 1일에 내원하고 2018년 10월 5일에 퇴원한 환자의 병원 체류 기간은 5일이다. 마찬가지로, 시간이 요구되는 경우에는 산출 시에 첫 시각과 마지막 시각을 포함시킨다. 예를 들어 환자가 08:00에 내원하고 15:00에 일차 중재를 받는다면, 내원 후 일차 중재까지 걸린 시간은 8시간이다.

4. Institutional survey

Dear Global PaedSurg Research Collaborator,

Please kindly complete this brief survey on the facilities and resources available at your institution. Please note that no individual collaborator, institution or country will be independently identifiable in future results, presentations or publications.

Please provide an answer in every box. The survey only takes a few minutes to complete. Thank you for your time and participation.

Kindest regards,

Dr Naomi Wright
Principal Investigator, Global PaedSurg Research Collaboration

Title:

Professor Dr
Mr Mrs
Miss Ms
Other

Surname/ Last Name:

First name: Professional

position:

Professor
Consultant
Registrar
Intern/ house officer/ senior house officer
Medical officer
Medical Student
Nurse
Other

Specialty:

General Surgery (adult and paediatric)
Paediatric Surgery
Anaesthetics
Paediatrics
Neonatology
Nursing
Not specialised yet
Other

Full name of institution: Address

of institution:

Type of institution (WHO classification):

Specialised children's hospital (Provides highly specialised care dedicated to children).
Referral hospital (WHO defined tertiary healthcare. Includes academic, university, teaching,

national, central and specialised mission hospitals. Can provide specialised surgical services). District hospital (WHO defined secondary healthcare. Includes provincial, general, general mission or regional hospitals. Has general anaesthesia and can provide general surgical care). Health centre (WHO defined primary healthcare. No general anaesthesia, can do minor local procedures, wound management, triage and referral).

Institution classification: government, nongovernment, not for profit, for profit

Country:

Population served by your institution:

(in millions, including children and adults)

Personnel:

Number of Consultant Paediatric Surgeons undertaking general paediatric surgery at your institution:
(excluding trainees)

Number of Consultant Paediatric Surgeons undertaking neonatal surgery at your institution:
(excluding trainees)

Number of Consultant General Surgeons (covering adults and children) undertaking general paediatric surgery at your institution:
(excluding trainees)

Number of Consultant General Surgeons (covering adults and children) undertaking neonatal surgery at your institution:
(excluding trainees)

Number of medical officers undertaking paediatric surgery independently at your institution:
(without a consultant surgeon present at the time of surgery)

Number of medical officers undertaking neonatal surgery independently at your institution:
(without a consultant surgeon present at the time of surgery)

Infrastructure:

Please state whether the following facilities are available at your institution when required.
(Each field requires an answer – Always, Sometimes or Never).

- Running water
- Electricity
- Electricity generator backup
- Laboratory for biochemistry
- Laboratory for haematology
- Blood bank
- Neonatal ventilation outside the operating room
- Paediatric ventilation outside the operating room
- Neonatal intensive care unit for surgical neonates pre and postoperatively (including if a stoma is present)
- Paediatric intensive care unit for surgical paediatric patients pre and postoperatively if required
- Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
- Parenteral nutrition for adults and older children
- Parenteral nutrition for neonates

- Sterile gloves and gown
- Autoclave for sterilising surgical equipment
- Peña stimulator or equivalent device to identify the muscle complex during anorectal reconstruction
- Suction rectal biopsy gun to investigate for Hirschsprung's disease

Procedures:

Please state whether the following procedures are available at your institution when clinically appropriate/ required.

(Each field requires an answer – Always, Sometimes or Never).

- Neonatal thoracotomy
- Neonatal thoracoscopy
- Neonatal laparotomy
- Neonatal laparoscopy
- Foetal tracheal occlusion (FETO) for CDH
- Bedside primary reduction and closure of gastroschisis (Bianchi technique)
- Preformed silo application, reduction and closure of gastroschisis
- Surgical silo application, reduction and closure of gastroschisis
- Primary closure of gastroschisis in the operating room
- Sigmoid colostomy
- Posterior Sagittal AnorectoPlasty (PSARP) for anorectal malformation
- Pullthrough for Hirschsprung's disease
- Neonatal central line insertion
- Umbilical vein catheterisation
- Paediatric central line insertion

Anaesthesia and resuscitation:

Please state whether the following facilities are available at your institution when required.

(Each field requires an answer – Always, Sometimes or Never)

- Neonatal bag, valve and mask
- Paediatric bag, valve and mask
- Bottled oxygen
- Piped oxygen
- Oxygen saturation monitor
- Apnoea monitor
- Multiparameter intraoperative monitoring
- Anaesthetic machine for neonates
- Anaesthetic machine for children
- Ketamine anaesthesia for neonates
- Ketamine anaesthesia for children
- Spinal/ caudal anaesthesia for neonates
- Spinal/ caudal anaesthesia for children
- Anaesthetic doctor competent to perform neonatal anaesthesia
- Anaesthetic doctor competent to perform paediatric anaesthesia
- Anaesthetic nurse competent to perform neonatal anaesthesia
- Anaesthetic nurse competent to perform paediatric anaesthesia

Does your country have at least one children's hospital that can provide neonatal and paediatric surgery?
Yes/ No

Any other comments: _____

5. Validation survey to be completed by the collaborators who undertook the original data collection

Global PaedSurg Validation Survey

Dear Global PaedSurg Collaborator,

Your centre has been randomly selected for data validation. In order to assist this process please can you kindly complete this brief survey on the validity of the data collected from your centre?

Please note that your participation in the validation process will remain entirely anonymous and at no point will either yourself or your team be identified as one of the centres participating in data validation. Hence, please be honest and open with your answers. It is likely that there may have been difficulty collecting some of the data points or identifying some of the patients. It is important to identify this to help with interpretation of the data from this study and also to help improve the design of future studies.

Thank you very much for your time and participation in this vital component of the study.

The survey should only take a few minutes to complete. Kindest regards,

Dr Naomi Wright

Principal Investigator, Global PaedSurg Research Collaboration

What is the name of your hospital?

(Please note that this will be anonymous in all presentations and publications).

Do you think your team managed to identify all patients eligible for the study during the data collection period?

Yes No
Unsure

If you answered no or unsure, what problems did you experience with identifying patients?

Free text box

Could any patients have been missed from study inclusion?

Yes
No
Unsure

(Please answer yes or unsure if any patients with one of the 7 study conditions may have been managed by adult colleagues or other specialties at your hospital and not included in the study).

If you answered yes or unsure, how might patients have been missed from study inclusion?

Free text box

Are there any study conditions that were more likely to have been missed from study inclusion?

Oesophageal atresia

CDH

IA

Gastroschisis

Exomphalos

ARM

Hirschsprung's disease

If you selected any of the above conditions, why was this the case?

Free text box

How did you identify patients to include in the study?

Ward round

Handover

Operating room logbook

Planned operation lists

Ward patient lists

Word of mouth

Personal knowledge of patients

Other

If other, please provide further detail:

If you and the other collaborators at your centre were not present at the hospital for one or more of the days during the data collection period, were you able to identify all the patients to be included in the study on those days?

Yes

No

Unsure

Not applicable

How did you identify patients to be included in the study on days when you and the other collaborators were not present at the hospital?

Ward round

Handover

Operating room logbook

Planned operation lists

Ward patient lists

Word of mouth

Personal knowledge of patients

Other

If other, please provide further detail:

Do you have any concerns regarding the accuracy of the data collected on the patients included in the study?

Yes No

Unsure

If yes or unsure, what data points might be inaccurate and what were the challenges for collecting this data?

Free text box

If you had problems with any of the data points, did you manage to overcome these problems and how?

Free text box

Any other comments:

Free text box

6. Validation Survey to be undertaken by the Independent Validating Collaborators

Global PaedSurg Validation Survey (for Validators)

What is the name of your hospital?

(Please note that this will be anonymous on all presentations and publications).

What month of patient data are you validating?

Please enter the total number of patients who presented with one or more of the study conditions during that month:

Please enter the number of patients presenting with oesophageal atresia during this time period:

Please enter the number of patients presenting with CDH during this time period: Please enter the number of patients presenting with IA during this time period:

Please enter the number of patients presenting with gastroschisis during this time period:

Please enter the number of patients presenting with exomphalos during this time period:

Please enter the number of patients presenting with ARM during this time period: Please enter the number of patients presenting with Hirschsprung's disease during this time period:

Do you think your team managed to identify all patients eligible for the study during the data collection period?

Yes No
Unsure

If you answered no or unsure, what problems might they have experienced when trying to identify patients?

Free text box

Have you managed to identify any additional patients that were eligible for the study, but were not included?

Yes
No

If yes, through what sources were you able to identify additional patients?

Admission records
Operating room logbook
Elective operation lists
Ward patient lists
Word of mouth/ discussion with colleagues

Personal knowledge of patients
Other
If other, please provide further detail:

Why do you think these patients might have been missed from study inclusion? Are there any study

conditions that were more likely to have been missed from study inclusion?

Oesophageal atresia
CDH
IA
Gastroschisis
Exomphalos
ARM
Hirschsprung's disease

If you selected any of the above conditions, why might this have been the case?

Free text box

What sources did you utilise to check whether all patients had been included in the study?

Admission records
Operating room logbook
Elective operation lists
Ward patient lists
Word of mouth/ discussion with colleagues
Personal knowledge of patients
Other
If other, please provide further detail:

If the collaborators at your centre were not present at the hospital for one or more of the days during the data collection period, do you think they were able to identify all the patients to be included in the study on those days?

Yes No
Unsure

How would they identify patients to be included in the study on days when they were not present at the hospital?

Admission records
Operating room logbook
Elective operation lists
Ward patient lists
Word of mouth/ discussion with colleagues
Personal knowledge of patients
Other
If other, please provide further detail:

Do you have any concerns regarding the accuracy of the data collected on the patients included in the study?

Yes
No
Unsure

If yes or unsure, what data points might be inaccurate and what were the challenges for collecting this data?

Free text box

Did you have problems collecting any of the data points?

If so, did you manage to overcome these problems and how?

Any other comments:

7. King's College London Research Ethics Office Guidelines (June 2016, Version 1).

Is my project Research, Service Evaluation or Audit?

	RESEARCH (Primary data)	RESEARCH (Secondary data)	SERVICE EVALUATION	AUDIT
What will the project determine?	Practice that could or should be done, generally determined by project specific objectives or testing of a hypothesis.	Practice that could or should be done, generally determined by project specific objectives or testing of a hypothesis.	How effective the current practice is.	If the practice is of the standard expected.
What is the purpose?	To derive generalizable new knowledge.	To derive generalizable new knowledge.	The generation of non-generalisable knowledge, concerning a specific service, <i>without</i> reference to a standard.	The generation of non-generalisable knowledge, concerning a specific service/setting, <i>with</i> reference to a standard.
What data will be used?	Primary data collection solely for purposes of research i.e. not routinely collected data.	Secondary data collection from a previously conducted project. No primary data collection.	Usually involves the analysis of information, which has been routinely collected as part of the service (teaching activity, clinical service etc) or information on a specific aspect of a service, but may include the administration of interview or questionnaire.	Usually involves the analysis of information, which has been routinely collected as part of the practice, but can include the administration of interview or questionnaire.
What methodology will be used?	May involve a broad range of methods including interventions, randomisation, and treatments, samples or investigations outside of routine practice. Will often test a hypothesis.	Retrospective analysis only. No collection of new data.	Descriptive methodologies only. Will not involve intervention or randomisation. Evaluates an already current* service**.	Descriptive methodologies only. Will not involve intervention or randomisation. Audits an already current practice.
Is Ethical Approval Required?	Yes.	Yes if the data is identifiable. No if the data is anonymous.	No (but follow basic ethical principles).	No (but follow basic ethical principles).

Please note: It is the responsibility of the researcher to ensure all other required local approvals (i.e. HRA approval) are in place prior to conducting any project.

*The service must either be already available or already be planned at the time that the evaluation is conducted.

**If you wish to evaluate a service which has been generated as part of a research project, you should seek approval to evaluate this service as part of the ethical approval for the research element of your project.

8. Letter from the Study Steering Committee confirming audit status

Faculty of Life Sciences
& Medicine

School of Population Health
And Environmental Science

King's Centre for Global Health &
Health Partnerships

Professor Charles Wolfe MD
FFPH FRCOG FRCP
Head of Division

Mr Andy Leather
MS FRCS FRCS(Ed)
Senior Lecturer in Global Health
and Surgery
Centre Director

Room 2.13, 2nd Floor Weston
Education Centre Denmark Hill
Campus
London
SE5 9RJ
Tel: 020 7848 5168
www.kcl.ac.uk/globalhealth
[www.twitter.com/KCL_HSCR](https://twitter.com/KCL_HSCR)

25th May 2018

To whom it may concern,

Re: **'Management and Outcomes of Congenital Anomalies in Low, Middle and High Income Countries: A Multi Centre, International, Prospective Cohort Study'**

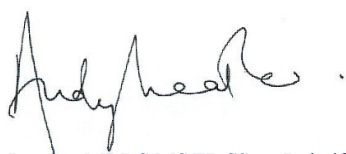
We have reviewed the above study protocol and can confirm that it is an audit based on the following King's College London Research Ethics criteria:

- management. All data collected measures current practice. The study does not involve any changes to normal patient
- standards in the literature. Current practice and outcomes in low, middle and high-income countries will be compared to published
- any additional questions to the patient/ parents. The study data is routinely collected information which should be known to the study team without asking
- All data to be entered into REDCap is entirely anonymous, with no patient identifiable information.
- No individual collaborator, institution or country will be independently identifiable in the study results.
- All data will be stored securely and will be governed by a regularly updated and regulated data protection plan by King's College London data protection team.

We have received confirmation from the ethical committee that because the study is an audit it does not require ethical clearance at King's College London.

Local institutional approval will be required to participate in the study from each collaborating institution. Local institutional regulations should be followed regarding what approval is required to participate.

Yours sincerely,



Andy Leather MBBS MS FRCS, on Behalf of the Global PaedSurg Steering Committee
Senior Lecturer in Global Health and Surgery,
Director, King's Centre for Global Health and Health Partnerships,
School of Population Health and Environmental Science
Faculty of Life Sciences & Medicine, King's College London.

9. Letter from King's College London Research Ethics Committee



Research Ethics Office
King's College London
Rm 5.11 FWB (Waterloo Bridge Wing)
London
SE1 9NH

Dr Naomi Wright
King's Centre for Global Health and Health Partnerships
Weston Education Centre,
Cutcombe Road,
London
SE5 9RJ

23 May 2018

Dear Naomi

Study Title: *'Management and outcomes of congenital anomalies in low-, middle-, and high-income countries: protocol for a multi-centre, international, prospective cohort study.'*

I can confirm that as the team have decided the above study is an audit rather than a piece of research, ethical clearance from Kings College London is not required.

Please note it is the responsibility of the Principal Investigator to ensure all other approvals, including NHS ethical review if applicable, are in place prior to commencing this work.

Please do not hesitate to contact the Research Ethics Team at rec@kcl.ac.uk should you have any queries.

Kind regards,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Laura Stackpoole'.

Ms Laura Stackpoole

Senior Research Ethics Officer

10. Letter from King's College Hospital NHS Foundation Trust

29 – May - 2018

King's College Hospital 
NHS Foundation Trust

Naomi Wright
Paediatric Surgery Registrar
King's College Hospital

King's College Hospital NHS Foundation Trust
King's College Hospital
Denmark Hill
London SE5 9RS

Tel: 020 3299 9000
www.kch.nhs.uk

Direct tel: 020 3299 4949
Email: khedditch@nhs.net

Dear Naomi,

SUBJECT: Management and outcomes of congenital anomalies in low-, middle-, and high-income countries - Audit

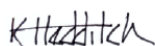
Further to your enquiry about the above referenced project.

As this is an audit it does not come under the remit of the Research & Innovation office and does not require NHS ethics or HRA approval.

The guidance on http://kweb/kwiki/Clinical_Audit_Research_or_Service_Review confirms the process for gaining Trust approval is as follows:

- Clinical audits must comply with the Trust Clinical Audit Standards - see Appendix 1 of the **Clinical Audit Policy** in the link above.
- Clinical audits must be registered with the appropriate Care Group Patient Outcomes Lead – you can find the relevant one for your area under the **Patient Outcomes Lead** in the link above.

Best wishes



Kirsty Hedditch

Research Facilitator
Research & Innovation Office
1st Floor, 161 Denmark Hill
King's College Hospital NHS Foundation Trust
London SE5 8EF

References

1. GlobalSurg Collaborative. Mortality of emergency abdominal surgery in high-, middle- and low-income countries. *Br J Surg* 2016; **103**(8): 971-88.
2. GBD Child Mortality Collaborators. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; **388**(10053): 1725-74.
3. Correa C, Mallarino C, Pena R, Rincon LC, Gracia G, Zarante I. Congenital malformations of pediatric surgical interest: prevalence, risk factors, and prenatal diagnosis between 2005 and 2012 in the capital city of a developing country. Bogota, Colombia. *J Pediatr Surg* 2014; **49**(7): 1099-103.
4. van den Berg MM, Madi HH, Khader A, et al. Increasing Neonatal Mortality among Palestine Refugees in the Gaza Strip. *PLoS One* 2015; **10**(8): e0135092.
5. Ebela I, Zile I, Zakis A, Folkmanis V, Rumba-Rozenfelde I. Mortality of children under five and prevalence of newborn congenital anomalies in relation to macroeconomic and socioeconomic factors in Latvia. *Medicina (Kaunas)* 2011; **47**(12): 667-74.
6. Boyle B, Addor MC, Arriola L, et al. Estimating Global Burden of Disease due to congenital anomaly: an analysis of European data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017.
7. Flores A, Valencia D, Sekkarie A, et al. Building capacity for birth defects surveillance in Africa: Implementation of an intermediate birth defects surveillance workshop. *J Glob Health Perspect* 2015; **2015**.
8. Sitkin NA, Ozgediz D, Donkor P, Farmer DL. Congenital anomalies in low- and middle-income countries: the unborn child of global surgery. *World J Surg* 2015; **39**(1): 36-40.
9. ICBDSR. International Clearinghouse for Birth Defects: Surveillance and Research. 2018. <http://www.icbdsr.org/aboutus/> (accessed 13th April 2018).
10. Goto T, Nishihara K, Kataoka K, et al. Outcomes of an international volunteer surgical project for patients with cleft lip and/or cleft palate: A mission in developing Laos. *Congenit Anom (Kyoto)* 2017.
11. de Paul Djientcheu V, Njamnshi AK, Wonkam A, et al. Management of neural tube defects in a Sub-Saharan African country: the situation in Yaounde, Cameroon. *J Neurol Sci* 2008; **275**(1-2): 29-32.
12. Adeleye AO, Dairo MD, Olowookere KG. Central nervous system congenital malformations in a developing country: issues and challenges against their prevention. *Childs Nerv Syst* 2010; **26**(7): 919-24.
13. Hannoush H, Tamim H, Younes H, et al. Patterns of congenital heart disease in unoperated adults: a 20-year experience in a developing country. *Clin Cardiol* 2004; **27**(4): 236-40.
14. Kancherla V, Walani SR, Weakland AP, Bauwens L, Oakley GP, Jr., Warf BC. Scorecard for spina bifida research, prevention, and policy - A development process. *Prev Med* 2017; **99**: 13-20.
15. Khan A, Abdullah A, Ahmad H, et al. Impact of International Quality Improvement Collaborative on Congenital Heart Surgery in Pakistan. *Heart* 2017; **103**(21): 1680-6.
16. Kinsley RH. The walter sisulu paediatric cardiac centre for Africa: proceedings of the 2010 symposium. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2010; **1**(2): 206-10.
17. Sani UM, Jiya NM, Ahmed H, Waziri UM. Profile and outcome of congenital heart diseases in children: a preliminary experience from a tertiary center in sokoto, north Western Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 2015; **22**(1): 1-8.
18. Zandi M, Heidari A. An epidemiologic study of orofacial clefts in Hamedan City, Iran: a 15-year study. *Cleft Palate Craniofac J* 2011; **48**(4): 483-9.

19. Jenny HE, Massenburg BB, Saluja S, Meara JG, Shrimo MG, Alonso N. Efficacy of Facilitated Capacity Building in Providing Cleft Lip and Palate Care in Low- and Middle-Income Countries. *J Craniofac Surg* 2017; **28**(7): 1737-41.
20. Ozgediz D, Langer M, Kisa P, Poenaru D. Pediatric surgery as an essential component of global child health. *Semin Pediatr Surg* 2016; **25**(1): 3-9.
21. Farmer D, Sitkin N, Lofberg K, Donkor P, Ozgediz D. Surgical Interventions for Congenital Anomalies. In: Debas HT, Donkor P, Gawande A, Jamison DT, Kruk ME, Mock CN, eds. *Essential Surgery: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 1)*. Washington (DC); 2015.
22. Sakonidou S, Ali K, Farmer I, Hickey A, Greenough A. Mortality and short-term morbidity in infants with exomphalos. *Pediatr Int* 2018.
23. Ameh EA, Seyi-Olajide JO, Sholadaye TT. Neonatal surgical care: a review of the burden, progress and challenges in sub-Saharan Africa. *Paediatr Int Child Health* 2015; **35**(3): 243-51.
24. Ekenze SO, Ajuzieogu OV, Nwomeh BC. Challenges of management and outcome of neonatal surgery in Africa: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2016; **32**(3): 291-9.
25. Wright NJ, Zani A, Ade-Ajayi N. Epidemiology, management and outcome of gastroschisis in Sub-Saharan Africa: Results of an international survey. *Afr J Paediatr Surg* 2015; **12**(1): 1-6.
26. Wright N, PaedSurg Africa Research Collaboration. Paediatric Surgery across Sub-Saharan Africa: A Multi-Centre Prospective Cohort Study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03185637> (Accessed 31st May 2018).
27. Bradnock T, Marven S, Owen A, et al. Gastroschisis: one year outcomes from national cohort study. *BMJ* 2011; **343**(d6749).
28. Krishnaswami S, Nwomeh BC, Ameh AE. The pediatric surgery workforce in low- and middle-income countries: problems and priorities. *Semin Pediatr Surg* 2016; **25**(1): 32-42.
29. Okoye MT, Ameh EA, Kushner AL, Nwomeh BC. A pilot survey of pediatric surgical capacity in West Africa. *World J Surg* 2015; **39**(3): 669-76.
30. United Nations. Sustainable Development Goals. 2015. <http://www.un.org/sustainabledevelopment/health/> (accessed 27th February 2018).
31. Wright NJ, Anderson JE, Ozgediz D, Farmer DL, Banu T. Addressing paediatric surgical care on World Birth Defects Day. *Lancet* 2018; **391**(10125): 1019.
32. Roberts K, Karpelowsky J, Fitzgerald DA, Soundappan SS. Outcomes of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula repair. *J Paediatr Child Health* 2016; **52**(7): 694-8.
33. van Heurn LW, Cheng W, de Vries B, et al. Anomalies associated with oesophageal atresia in Asians and Europeans. *Pediatr Surg Int* 2002; **18**(4): 241-3.
34. La Placa S, Giuffre M, Gangemi A, et al. Esophageal atresia in newborns: a wide spectrum from the isolated forms to a full VACTERL phenotype? *Ital J Pediatr* 2013; **39**: 45.
35. Robert E, Mutchinick O, Mastroiacovo P, et al. An international collaborative study of the epidemiology of esophageal atresia or stenosis. *Reprod Toxicol* 1993; **7**(5): 405-21.
36. Yang YF, Dong R, Zheng C, et al. Outcomes of thoracoscopy versus thoracotomy for esophageal atresia with tracheoesophageal fistula repair: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**(30): e4428.
37. Agarwala S, Bhatnagar V, Bajpai M, Gupta DK, Mitra DK. Factors contributing to poor results of treatment of esophageal atresia in developing countries. *Pediatr Surg Int* 1996; **11**(5-6): 312-5.
38. Fall M, Mbaye PA, Horace HJ, et al. Oesophageal atresia: Diagnosis and prognosis in Dakar, Senegal. *Afr J Paediatr Surg* 2015; **12**(3): 187-90.
39. Nwosu JN, Onyekwulu FA. Oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula: a 12 years experience in a developing nation. *Niger J Med* 2013; **22**(4): 295-8.

40. Osei-Nketiah S, Hesse AA, Appeadu-Mensah W, Glover-Addy H, Etwire VK, Sarpong P. Management of oesophageal atresia in a developing country: Is primary repair forbidden? *Afr J Paediatr Surg* 2016; **13**(3): 114-9.
41. Adebo OA. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula: review of a 10-year personal experience. *West Afr J Med* 1990; **9**(3): 164-9.
42. Anwar ul H, Ubaidullah, Akhter N, et al. Factors affecting survival in patients with oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; **21**(4): 129-33.
43. Randriamizao HMR, Rakotondrainibe A, Rahanitriniaina NMP, Rajaonera AT, Andriamanarivo ML. [Intraoperative management of esophageal atresia: small steps that cannot be ignored in Madagascar]. *Pan Afr Med J* 2017; **27**: 9.
44. Singh A, Bajpai M, Bhatnagar V, Agarwala S, Srinivas M, Sharma N. Effect of number of associated anomalies on outcome in oesophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula patient. *Afr J Paediatr Surg* 2013; **10**(4): 320-2.
45. Zhang Z, Huang Y, Su P, Wang D, Wang L. Experience in treating congenital esophageal atresia in China. *J Pediatr Surg* 2010; **45**(10): 2009-14.
46. Niramis R, Tangkhabuanbut P, Anuntkosol M, Buranakitjaroen V, Tongsin A, Mahatharadol V. Clinical outcomes of esophageal atresia: comparison between the Waterston and the Spitz classifications. *Ann Acad Med Singapore* 2013; **42**(6): 297-300.
47. Narasimman S, Nallusamy M, Hassan S. Review of oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula in hospital sultanah bahiyah, alor star. Malaysia from january 2000 to december 2009. *Med J Malaysia* 2013; **68**(1): 48-51.
48. Bouguermouh D, Salem A. Esophageal atresia: a critical review of management at a single center in Algeria. *Dis Esophagus* 2015; **28**(3): 205-10.
49. Upadhyaya VD, Gangopadhyaya AN, Gupta DK, et al. Prognosis of congenital tracheoesophageal fistula with esophageal atresia on the basis of gap length. *Pediatr Surg Int* 2007; **23**(8): 767-71.
50. Tefera E, Tekla T, Derbew M. Neonatal gastrointestinal surgical emergencies: a 5-year review in a teaching hospital Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J* 2007; **45**(3): 251-6.
51. Long AM, Bunch KJ, Knight M, Kurinczuk JJ, Losty PD, Baps C. Early population-based outcomes of infants born with congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018.
52. Ruttenstock E, Wright N, Barrena S, et al. Best oxygenation index on day 1: a reliable marker for outcome and survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2015; **25**(1): 3-8.
53. Chukwu J, Iro C, Donoghue V, et al. Congenital diaphragmatic hernia: neonatal outcomes following referral to a paediatric surgical centre. *Ir Med J* 2009; **102**(8): 260-1.
54. Tsao K, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: a voluntary international registry. *Semin Pediatr Surg* 2008; **17**(2): 90-7.
55. Logan JW, Rice HE, Goldberg RN, Cotten CM. Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies. *J Perinatol* 2007; **27**(9): 535-49.
56. Emam SM, Kamel KH. Influence of pulmonary hypertension on outcome of Egyptian patients with congenital diaphragmatic hernia: an experience in low-resource settings. *J Egypt Soc Parasitol* 2012; **42**(2): 405-16.
57. Numanoglu A, Morrison C, Rode H. Prediction of outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 1998; **13**(8): 564-8.
58. Ozdogan T, Durakbasa C, Mutus M, Iscen M. Congenital diaphragmatic hernia: a 4-year experience in a single centre. *Afr J Paediatr Surg* 2010; **7**(2): 105-6.
59. Garcia AM, Machicado S, Gracia G, Zarante IM. Risk factors for congenital diaphragmatic hernia in the Bogota birth defects surveillance and follow-up program, Colombia. *Pediatr Surg Int* 2016; **32**(3): 227-34.

60. Rohana J, Boo NY, Thambidorai CR. Early outcome of congenital diaphragmatic hernia in a Malaysian tertiary centre. *Singapore Med J* 2008; **49**(2): 142-4.
61. Dehdashtian M, Bashirnejad S, Malekian A, Aramesh MR, Aletayeb MH. Seasonality, Epidemiology and Outcome of Congenital Diaphragmatic Hernia in South West of Iran. *J Neonatal Surg* 2017; **6**(2): 28.
62. Bhat YR, Kumar V, Rao A. Congenital diaphragmatic hernia in a developing country. *Singapore Med J* 2008; **49**(9): 715-8.
63. Derbew M. Congenital Diaphragmatic hernia outcomes in East Africa: The Ethiopian Experience. *East and Central African Journal of Surgery* 2016; **21**(3).
64. Hamid R, Baba AA, Shera AH, Wani SA, Altaf T, Kant MH. Late-presenting congenital diaphragmatic hernia. *Africa Journal of Paediatric Surgery* 2014; **11**(2).
65. Pandey A, Tandon RK, Kureel SN, Wakhlu A, Rawat J. Evaluation of congenital diaphragmatic hernia in a tertiary health center of a developing country: management and survival. *Hernia* 2008; **12**(2): 189-92.
66. Abubakar AM, Bello MA, Chinda JY, Danladi K, Umar IM. Challenges in the management of early versus late presenting congenital diaphragmatic hernia in a poor resource setting. *Afr J Paediatr Surg* 2011; **8**(1): 29-33.
67. Burjonrappa S, Crete E, Bouchard S. Comparative outcomes in intestinal atresia: a clinical outcome and pathophysiology analysis. *Pediatr Surg Int* 2011; **27**(4): 437-42.
68. Subbarayan D, Singh M, Khurana N, Sathish A. Histomorphological Features of Intestinal Atresia and its Clinical Correlation. *J Clin Diagn Res* 2015; **9**(11): EC26-9.
69. Prasad TR, Bajpai M. Intestinal atresia. *Indian J Pediatr* 2000; **67**(9): 671-8.
70. Morris G, Kennedy A, Jr., Cochran W. Small Bowel Congenital Anomalies: a Review and Update. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; **18**(4): 16.
71. Kumaran N, Shankar KR, Lloyd DA, Losty PD. Trends in the management and outcome of jejuno-ileal atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2002; **12**(3): 163-7.
72. Gupta S, Gupta R, Ghosh S, et al. Intestinal Atresia: Experience at a Busy Center of North-West India. *J Neonatal Surg* 2016; **5**(4): 51.
73. Eovaldi BJ, Cohen H. Duodenal Atresia And Stenosis. StatPearls. Treasure Island (FL); 2018.
74. Dalla Vecchia LK, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA. Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases. *Arch Surg* 1998; **133**(5): 490-6; discussion 6-7.
75. Chirdan LB, Uba AF, Pam SD. Intestinal atresia: management problems in a developing country. *Pediatr Surg Int* 2004; **20**(11-12): 834-7.
76. Cairo S, Kakembo N, Kisa P, et al. Disparity in access and outcomes for emergency neonatal surgery: intestinal atresia in Kampala, Uganda. *Pediatr Surg Int* 2017; **33**(8): 907-15.
77. Cox SG, Numanoglu A, Millar AJ, Rode H. Colonic atresia: spectrum of presentation and pitfalls in management. A review of 14 cases. *Pediatr Surg Int* 2005; **21**(10): 813-8.
78. Khan N, Bakht S, Zaheer N. A Minor Innovation in Constructing a Small Bowel Stoma in Neonates with Small Bowel Atresia to Reduce the Morbidity. *J Neonatal Surg* 2016; **5**(4): 45.
79. Ameh EA, Nmadu PT. Intestinal atresia and stenosis: a retrospective analysis of presentation, morbidity and mortality in Zaria, Nigeria. *West Afr J Med* 2000; **19**(1): 39-42.
80. Barrack SM, Kyambi JM, Ndungu J, Wachira N, Anangwe G, Safwat S. Intestinal atresia and stenosis as seen and treated at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J* 1993; **70**(9): 558-64.
81. Ekwunife OH, Oguejiofor IC, Modekwe VI, Osuigwe AN. Jejuno-ileal atresia: a 2-year preliminary study on presentation and outcome. *Niger J Clin Pract* 2012; **15**(3): 354-7.

82. Krishna A, Murali MV, Ahuja S, Kaur N. Factors influencing survival in esophageal atresia. *Indian Pediatr* 1994; **31**(1): 80-3.
83. Marshall Niles SG, Mitchell-Fearon K, Gill MI, et al. Mortality-related factors in gastroschisis - a Jamaican perspective. *J Pediatr Surg* 2017; **52**(4): 530-3.
84. Feldkamp ML, Botto LD. Developing a research and public health agenda for gastroschisis: how do we bridge the gap between what is known and what is not? *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008; **148C**(3): 155-61.
85. Askarpour S, Ostadian N, Javaherizadeh H, Chabi S. Omphalocele, gastroschisis: epidemiology, survival, and mortality in Imam Khomeini hospital, Ahvaz-Iran. *Pol Przegl Chir* 2012; **84**(2): 82-5.
86. Mastriacovo P, Lisi A, Castilla EE, et al. Gastroschisis and associated defects: an international study. *Am J Med Genet A* 2007; **143A**(7): 660-71.
87. Benjamin B, Wilson GN. Anomalies associated with gastroschisis and omphalocele: analysis of 2825 cases from the Texas Birth Defects Registry. *J Pediatr Surg* 2014; **49**(4): 514-9.
88. Corona-Rivera JR, Nieto-Garcia R, Lopez-Marure E, et al. Associated congenital anomalies in infants with isolated gastroschisis: A single-institutional experience. *Am J Med Genet A* 2016; **170A**(2): 316-21.
89. Forrester MB, Merz RD. Structural birth defects associated with omphalocele and gastroschisis, Hawaii, 1986-2001. *Congenit Anom (Kyoto)* 2008; **48**(2): 87-91.
90. Hsu CC, Lin SP, Chen CH, et al. Omphalocele and gastroschisis in Taiwan. *Eur J Pediatr* 2002; **161**(10): 552-5.
91. Sekabira J, Hadley GP. Gastroschisis: a third world perspective. *Pediatr Surg Int* 2009; **25**(4): 327-9.
92. Wesonga AS, Fitzgerald TN, Kabuye R, et al. Gastroschisis in Uganda: Opportunities for improved survival. *J Pediatr Surg* 2016; **51**(11): 1772-7.
93. Apfeld JC, Wren SM, Macheke N, et al. Infant, maternal, and geographic factors influencing gastroschisis related mortality in Zimbabwe. *Surgery* 2015; **158**(6): 1475-80.
94. Allotey J, Davenport M, Njere I, et al. Benefit of preformed silos in the management of gastroschisis. *Pediatr Surg Int* 2007; **23**: 1065-9.
95. Kunz SN, Tieder JS, Whitlock KJ, Jackson C, Avansino JR. Primary fascial closure versus staged closure with silo in patients with gastroschisis: a meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2013; **48**(4): 845-57.
96. Ross AR, Eaton S, Zani A, Ade-Ajayi N, Pierro A, Hall NJ. The role of preformed silos in the management of infants with gastroschisis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 2015; **31**(5): 473-83.
97. Pastor AC, Phillips JD, Fenton SJ, et al. Routine use of a SILASTIC spring-loaded silo for infants with gastroschisis: a multicentre randomized controlled trial. *J Pediatr Surg* 2008; **43**: 1807-12.
98. Spatz DL, Schmidt KJ. Breastfeeding success in infants with giant omphalocele. *Adv Neonatal Care* 2012; **12**(6): 329-35.
99. Yilmaz Y, Kadioglu G, Ozkan-Ulu H, Arayici S, Erdevi O. Bedside repair of omphalocele. *J Neonatal Surg* 2012; **1**(4): 58.
100. Saxena AK, Raicevic M. Predictors of mortality in neonates with giant-omphaloceles. *Minerva Pediatr* 2017.
101. Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Milan M. Omphalocele and gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980-1990. EUROCAT Working Group. *Am J Med Genet* 1995; **58**(2): 187-94.
102. Springett A, Draper ES, Rankin J, et al. Birth prevalence and survival of exomphalos in England and Wales: 2005 to 2011. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014; **100**(9): 721-5.

103. Deng K, Qiu J, Dai L, et al. Perinatal mortality in pregnancies with omphalocele: data from the Chinese national birth defects monitoring network, 1996-2006. *BMC Pediatr* 2014; **14**: 160.
104. Conner P, Vejide JH, Burgos CM. Accuracy and impact of prenatal diagnosis in infants with omphalocele. *Pediatr Surg Int* 2018.
105. Kouame BD, Dick RK, Ouattara O, et al. [Therapeutic approaches for omphalocele in developing countries: experience of Central University Hospital of Yopougon, Abidjan, Cote d'Ivoire]. *Bull Soc Pathol Exot* 2003; **96**(4): 302-5.
106. van Eijck FC, Aronson DA, Hoogeveen YL, Wijnen RM. Past and current surgical treatment of giant omphalocele: outcome of a questionnaire sent to authors. *J Pediatr Surg* 2011; **46**(3): 482-8.
107. Ein SH, Langer JC. Delayed management of giant omphalocele using silver sulfadiazine cream: an 18-year experience. *J Pediatr Surg* 2012; **47**(3): 494-500.
108. Ameh EA, Chirdan LB. Ruptured exomphalos and gastroschisis: a retrospective analysis of morbidity and mortality in Nigerian children. *Pediatr Surg Int* 2000; **16**(1-2): 23-5.
109. Ekot EA, Emordi VC, Osifo DO. Does omphalocele major undergo spontaneous closure? *J Surg Case Rep* 2017; **2017**(8): rjx156.
110. Osifo OD, Ovueni ME, Ebuomwan I. Omphalocele management using goal-oriented classification in African centre with limited resources. *J Trop Pediatr* 2011; **57**(4): 286-8.
111. Nwabueze-Ihekweba F. Omphalocele: experience in the African tropics. *Postgrad Med J* 1981; **57**(672): 635-9.
112. Kong JY, Yeo KT, Abdel-Latif ME, et al. Outcomes of infants with abdominal wall defects over 18years. *J Pediatr Surg* 2016; **51**(10): 1644-9.
113. Groves R, Sunderajan L, Khan AR, Parikh D, Brain J, Samuel M. Congenital anomalies are commonly associated with exomphalos minor. *J Pediatr Surg* 2006; **41**(2): 358-61.
114. Na Q, Liu C, Cui H, Zhang Z, Yin S, Li Q. Immediate repair compared with delayed repair of congenital omphalocele: short-term neonatal outcomes in China. *J Int Med Res* 2011; **39**(6): 2344-51.
115. Tarca E, Aprodu S. Past and present in omphalocele treatment in Romania. *Chirurgia (Bucur)* 2014; **109**(4): 507-13.
116. Kante L, Togo A, Diakite I, et al. [Omphalocele in general and pediatric surgery in Gabriel Toure]. *Mali Med* 2010; **25**(3): 23-6.
117. Ngom G, Fall I, Sankale AA, et al. [Evaluation of the management of omphalocele at Dakar]. *Dakar Med* 2004; **49**(3): 203-6.
118. Sabetay C, Plesea E, Ferschin A, Sabetay E, Stoica A, Singer I. [Follow-up evaluation of omphalocele treatment in children. The experience of the department of Pediatric Surgery and Orthopedics No.1 University Hospital Craiova]. *Chirurgia (Bucur)* 2001; **96**(2): 177-85.
119. Levitt MA, Pena A. Anorectal malformations. *Orphanet J Rare Dis* 2007; **2**: 33.
120. van der Steeg HJ, Schmiedeke E, Bagolan P, et al. European consensus meeting of ARM-Net members concerning diagnosis and early management of newborns with anorectal malformations. *Tech Coloproctol* 2015; **19**(3): 181-5.
121. Holschneider A, Hutson J, Pena A, et al. Preliminary report on the International Conference for the Development of Standards for the Treatment of Anorectal Malformations. *J Pediatr Surg* 2005; **40**(10): 1521-6.
122. Rintala RJ, Pakarinen MP. Imperforate anus: long- and short-term outcome. *Semin Pediatr Surg* 2008; **17**(2): 79-89.
123. Cho S, Moore SP, Fangman T. One hundred three consecutive patients with anorectal malformations and their associated anomalies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; **155**(5): 587-91.

124. Casaccia G, Catalano OA, Bagolan P. Congenital gastrointestinal anomalies in anorectal malformations: what relationship and management? *Congenit Anom (Kyoto)* 2009; **49**(2): 93-6.
125. Ratan SK, Rattan KN, Pandey RM, Mittal A, Magu S, Sodhi PK. Associated congenital anomalies in patients with anorectal malformations--a need for developing a uniform practical approach. *J Pediatr Surg* 2004; **39**(11): 1706-11.
126. Haider N, Fisher R. Mortality and morbidity associated with late diagnosis of anorectal malformations in children. *Surgeon* 2007; **5**(6): 327-30.
127. Ekenze SO, Ibeziako SN, Ezomike UO. Trends in neonatal intestinal obstruction in a developing country, 1996-2005. *World J Surg* 2007; **31**(12): 2405-9; discussion 10-1.
128. Chirdan LB, Uba FA, Ameh EA, Mshelbwala PM. Colostomy for high anorectal malformation: an evaluation of morbidity and mortality in a developing country. *Pediatr Surg Int* 2008; **24**(4): 407-10.
129. Chowdhary SK, Chalapathi G, Narasimhan KL, et al. An audit of neonatal colostomy for high anorectal malformation: the developing world perspective. *Pediatr Surg Int* 2004; **20**(2): 111-3.
130. Govender S, Wiersma R. Delayed diagnosis of anorectal malformations (ARM): causes and consequences in a resource-constrained environment. *Pediatr Surg Int* 2016; **32**(4): 369-75.
131. Ameh EA, Chirdan LB. Neonatal intestinal obstruction in Zaria, Nigeria. *East Afr Med J* 2000; **77**(9): 510-3.
132. Mirza B, Ijaz L, Saleem M, Sharif M, Sheikh A. Anorectal malformations in neonates. *Afr J Paediatr Surg* 2011; **8**(2): 151-4.
133. Lukong CS, Ameh EA, Mshelbwala PM, et al. Management of anorectal malformation: Changing trend over two decades in Zaria, Nigeria. *Afr J Paediatr Surg* 2011; **8**(1): 19-22.
134. Archibong AE, Idika IM. Results of treatment in children with anorectal malformations in Calabar, Nigeria. *S Afr J Surg* 2004; **42**(3): 88-90.
135. Arshad A, Powell C, Tighe MP. Hirschsprung's disease. *BMJ* 2012; **345**: e5521.
136. Best KE, Glinianaia SV, Bythell M, Rankin J. Hirschsprung's disease in the North of England: prevalence, associated anomalies, and survival. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; **94**(6): 477-80.
137. Ameh EA, Chirdan LB, Dogo PM, Nmadu PT. Hirschsprung's disease in the newborn: experience in Zaria, Nigeria. *Ann Trop Paediatr* 2001; **21**(4): 339-42.
138. Bradnock TJ, Knight M, Kenny S, Nair M, Walker GM, British Association of Paediatric Surgeons Congenital Anomalies Surveillance S. Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: incidence and anomalies. *Arch Dis Child* 2017; **102**(8): 722-7.
139. Nasir AA, Ameh EA. A survey of current practices in management of Hirschsprung's disease in Nigeria. *Afr J Paediatr Surg* 2014; **11**(2): 114-8.
140. Ekenze SO, Ngaikedi C, Obasi AA. Problems and outcome of Hirschsprung's disease presenting after 1 year of age in a developing country. *World J Surg* 2011; **35**(1): 22-6.
141. Abdur-Rahman LO, Shawyer A, Vizcarra R, Bailey K, Cameron BH. Do geography and resources influence the need for colostomy in Hirschsprung's disease and anorectal malformations? A Canadian association of paediatric surgeons: association of paediatric surgeons of Nigeria survey. *Afr J Paediatr Surg* 2014; **11**(2): 150-7.
142. Bradnock TJ, Walker GM. Evolution in the management of Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: a national survey of practice revisited. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; **93**(1): 34-8.
143. Adeniran JO, Abdur-Rahman LO, Odi TO. New method of hand anastomosis to complete the Duhamel operation for Hirschsprung's disease. *Afr J Paediatr Surg* 2008; **5**(1): 40-2.

144. Archibong AE. Hirschsprung's disease in children in South Eastern Nigeria. *West Afr J Med* 2001; **20**(4): 242-5.
145. Osifo OD, Okolo CJ. Outcome of trans-anal posterior anorectal myectomy for the ultrashort segment Hirschsprung's disease--Benin City experience in five years. *Niger Postgrad Med J* 2009; **16**(3): 213-7.
146. Liem NT, Hau BD. One-stage operation for Hirschsprung's disease: experience with 192 cases. *Asian J Surg* 2008; **31**(4): 216-9.
147. Pini Prato A, Rossi V, Avanzini S, Mattioli G, Disma N, Jasonni V. Hirschsprung's disease: what about mortality? *Pediatr Surg Int* 2011; **27**(5): 473-8.
148. Taguchi T, Obata S, Ieiri S. Current status of Hirschsprung's disease: based on a nationwide survey of Japan. *Pediatr Surg Int* 2017; **33**(4): 497-504.
149. Bandre E, Kabore RA, Ouedraogo I, et al. Hirschsprung's disease: management problem in a developing country. *Afr J Paediatr Surg* 2010; **7**(3): 166-8.
150. Khazdouz M, Sezavar M, Imani B, Akhavan H, Babapour A, Khademi G. Clinical outcome and bowel function after surgical treatment in Hirschsprung's disease. *Afr J Paediatr Surg* 2015; **12**(2): 143-7.
151. Mabula JB, Kayange NM, Manyama M, Chandika AB, Rambau PF, Chalya PL. Hirschsprung's disease in children: a five year experience at a university teaching hospital in northwestern Tanzania. *BMC Res Notes* 2014; **7**: 410.
152. Calisti A, Belay K, Mazzoni G, Fiocca G, Retrosi G, Olivieri C. Promoting major pediatric surgical care in a low-income country: a 4-year experience in Eritrea. *World J Surg* 2011; **35**(4): 760-6.
153. Ameh EA, Mshelbwala PM, Sabiu L, Chirdan LB. Colostomy in children--an evaluation of acceptance among mothers and caregivers in a developing country. *S Afr J Surg* 2006; **44**(4): 138-9.
154. GlobalSurg Collaborative. Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective, international, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018; **18**(5): 516-25.
155. GlobalSurg Collaborative. Laparoscopy in management of appendicitis in high-, middle-, and low-income countries: a multicenter, prospective, cohort study. *Surg Endosc* 2018.
156. GlobalSurg Collaborative. Determinants of morbidity and mortality following emergency abdominal surgery in children in low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health* 2016; **1**(4): e000091.
157. Bhangu A, Kolia AG, Pinkney T, Hall NJ, Fitzgerald JE. Surgical research collaboratives in the UK. *Lancet* 2013; **382**(9898): 1091-2.
158. Ross AR, Hall NJ. Outcome reporting in randomized controlled trials and systematic reviews of gastroschisis treatment: a systematic review. *J Pediatr Surg* 2016; **51**(8): 1385-9.
159. Allin BSR, Hall NJ, Ross AR, et al. Development of a gastroschisis core outcome set. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018.
160. Allin BS, Irvine A, Patni N, Knight M. Variability of outcome reporting in Hirschsprung's Disease and gastroschisis: a systematic review. *Sci Rep* 2016; **6**: 38969.
161. Watanabe S, Suzuki T, Hara F, Yasui T, Uga N, Naoe A. Omphalocele and Gastroschisis in Newborns: Over 16 Years of Experience from a Single Clinic. *J Neonatal Surg* 2017; **6**(2): 27.
162. Tan KB, Tan KH, Chew SK, Yeo GS. Gastroschisis and omphalocele in Singapore: a ten-year series from 1993 to 2002. *Singapore Med J* 2008; **49**(1): 31-6.
163. Schneider A, Blanc S, Bonnard A, et al. Results from the French National Esophageal Atresia register: one-year outcome. *Orphanet J Rare Dis* 2014; **9**: 206.
164. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009; **42**(2): 377-81.

165. UK Government. Data Protection Act. <https://www.gov.uk/data-protection> (accessed 8th May 2018).
166. Sharma AK, Shukla AK, Prabhakar G, Sarin YK, Sharma CS. Esophageal atresia: tragedies and triumphs over two decades in a developing country. *Int Surg* 1993; **78**(4): 311-4.
167. Weil BR, Leys CM, Rescorla FJ. The jury is still out: changes in gastroschisis management over the last decade are associated with both benefits and shortcomings. *J Pediatr Surg* 2012; **47**(1): 119-24.
168. Lansdale N, Hill R, Gull-Zamir S, et al. Staged reduction of gastroschisis using preformed silos: practicalities and problems. *J Pediatr Surg* 2009; **44**(11): 2126-9.
169. Ford K, Poenaru D, Moulot O, et al. Gastroschisis: Bellwether for neonatal surgery capacity in low resource settings? *J Pediatr Surg* 2016; **51**(8): 1262-7.
170. Du L, Pan WH, Cai W, Wang J, Wu YM, Shi CR. Delivery room surgery: an applicable therapeutic strategy for gastroschisis in developing countries. *World J Pediatr* 2014; **10**(1): 69-73.
171. Erdogan D, Azili MN, Cavusoglu YH, et al. 11-year experience with gastroschisis: factors affecting mortality and morbidity. *Iran J Pediatr* 2012; **22**(3): 339-43.
172. Manson J, Ameh E, Canvassar N, et al. Gastroschisis: a multi-centre comparison of management and outcome. *Afr J Paediatr Surg* 2012; **9**(1): 17-21.
173. Saranrittichai S. Gastroschisis: delivery and immediate repair in the operating room. *J Med Assoc Thai* 2008; **91**(5): 686-92.
174. Abdur-Rahman LO, Abdulrasheed NA, Adeniran JO. Challenges and outcomes of management of anterior abdominal wall defects in a Nigerian tertiary hospital. *Afr J Paediatr Surg* 2011; **8**(2): 159-63.
175. World Bank. World Bank Country and Lending Groups. 2018. <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups> (accessed 16th April 2018).
176. Madiba TE, Biccard B. The African Surgical Outcomes Study: A 7-Day Prospective Observational Cohort Study. *S Afr J Surg* 2017; **55**(3): 75.
177. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; **36**(5): 309-32.
178. Lally PA, Skarsgard ED. Congenital diaphragmatic hernia: The role of multi-institutional collaboration and patient registries in supporting best practice. *Semin Pediatr Surg* 2017; **26**(3): 129-35.
179. Harting MT, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; **19**(6): 370-5.