

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У НИШУ

Одбору за постдипломске студије

ПРЕДМЕТ: Извештај Комисије о израђеној докторској дисертацији мр сц. мед. др Ивоне Ђорђевић

Одлуком Научно-наставног већа Медицинског факултета у Нишу бр 06-812/11 од 24. 12. 2015. године прихваћен је извештај ментора Проф. др Зорана Марјановића о израђеној дисертацији мр сц. мед. др Ивоне Ђорђевић, под насловом „**Процена успеха конзервативног лечења затворених повреда солидних абдоминалних органа код деце**”.

Именована је комисија за оцену и одбрану докторске дисертације у саставу:

Проф др Анђелка Славковић, председник

Проф др Зоран Марјановић, ментор и члан

Проф др Зоран Радовановић, члан

Проф др Слободан Гребелдингер, члан са Медицинског факултета у Новом Саду

Доц др Драгољуб Живановић, члан

У складу са Одлуком и након увида у израђену докторску дисертацију, Комисија подноси Наставно-научном већу реферат о урађеној докторској дисертацији:

ИЗВЕШТАЈ

I Општи подаци

Тема за израду докторске дисертације кандидата др Ивоне Ђорђевић је одобрена на основу одлуке Наставно-научног већа Медицинског факултета у Нишу и сагласности Универзитета од 26.6.2012 године, на седници већа број 04-812/11. Докторант др Ивона Ђорђевић је клиничко истраживање обавила у Клиници за Дечју хирургију и ортопедију КЦ Ниш у периоду 1.1.2011- 31.12.2014 године .

II Однос израђене докторске дисертације према пријављеној и одобреној теми

Докторска теза ” Процена успеха конзервативног лечења затворених повреда солидних абдоминалних органа код деце” представља оригиналан и самосталан научно-истраживачки рад из области дечје хирургије. Наслов докторске дисертације у потпуности је сагласан са садржајем спроведеног истраживања. Циљеви и методологија су остали непромењени током целог истраживања.

III Технички опис дисертације

Докторска дисертација је штампана у А4 формату, садржи 99 страна и састоји се из 8 поглавља: увода, радне хипотезе, циљева истраживања, материјала и метода, резултата, дискусије, закључка, литературе и биографије аутора. Дисертација садржи 19 табела, 21 графикана, 4 слике и 3 прилога (изјаве).

IV Карактеристике докторске дисертације

Израђена докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература.

У уводном делу упоредо са приказом епидемиолошког значаја развоја тупе трауме трбушних органа код деце, исцрпно се анализирају елементи клинички слике, след дијагностичких поступака и посебно наглашава потреба за коришћењем јединственог система у дефинисању тежине повреде солидних органа трбуха који с базира на налазу компјутеризоване томографије (Organ Injury Scaling System). Прегледом доступне литературе анализирају се стратешка питања и ревидирају ставови о лечењу деце са тупом повредом трбушних органа. Традиционални концепт отворене хирургије, који је сматран јединим начином лечења, прерастао је у конзервативни (неоперативни третман). Истиче се значај увођења овог третмана код свих хемодинамски стабилних пацијената и инсистира на значају праћења у циљу раног препознавања потенцијалних компликација које могу пратити ову терапијску опцију.

Проспективном анализом већег броја параметара, на основу анализе литературних података и плана истраживања дефинисана је радна хипотеза: Код пацијената са тупом повредом висцералних органа трбуха, уколико су клинички и хемодинамски стабилни могуће је применити неоперативни третман са високим процентом излечења и малим процентом компликација.

У посебном поглављу анализирани су циљеви истраживања.

1. Испитивање инциденце повређивања солидних органа трбуха (слезина, јетра, панкреас, бубрези) узроковане тупом траумом
2. Одређивање полне и узрастне дистрибуције повређених испитаника
3. Анализирање учесталости и степена тежине повреде интраабдоминалних органа (на основу дефинисаног Organ Injury Scaling System) узрокованог тупом траумом
4. Испитивање значаја различитих дијагностичких процедура у класификовању степена повреде и праћењу испитаника у посттрауматском периоду код хемодинамски стабилних испитаника где је неоперативни третман био метода лечења
5. Процена ефикасности различитих модалитета лечења повређених пацијената у корелацији са степеном тежине повреде и хемодинамским одговором испитаника на трауму
6. Испитивање учесталости раних и касних компликација и дефинисање најчешћих компликације код испитаника који су лечени конзервативно
7. Проценити успех неоперативног третмана имплементираниог код свих хемодинамски стабилних испитаника, и одредити проценат оперисаних пацијената (услед развоја компликација и неуспеха неоперативног третмана)
8. Дефинисати јединствени протокол праћења за све испитанике лечене конзервативно
9. Испитати стопу морбидитета и морталитета код хемодинамски стабилних испитаника са тупом повредом трбуха, који су лечени неоперативно.

У циљу дефинисања јединствених смерница у посттрауматском праћењу хемодинамски стабилних пацијената са повредом солидних органа трбуха лечених конзервативно, дефинисани су прецизни протоколи за сваки појединачни орган у циљу процене морфофункционалног статуса повређеног органа.

У четвртом поглављу (материјал и методе) су детаљно описани критеријуми за избор испитаника, као и истраживачки протокол. Истраживање је дизајнирано као клиничка компаративна проспективна студија а подаци прикупљани из историја болести пацијената. Студијом су анализирана 46 пацијента са тупом траумом трбуха, узраста до 18 година који су лечени у Клиници за Дечју хирургију и ортопедију у периоду 1.1.2011-31.12.2014 године, а код којих је неоперативни третман био терапијски избор. Предложени протокол истраживања и студију одобрио је Етички Одбор Медицинског Факултета у Нишу. Информисани пристанак за укључивање детета у истраживање својим потписом одобрили су родитељи, а у складу са препорукама World Medical Association Declaration of Helsinki- Ethical principles for medical research involving human subject (усвојена 1964, последњи пут ревидирана 2013). Подаци су прикупљани из историја болести хоспитализованих пацијената, радиолошких, ултразвучних ЦТ, НМР и сцинтиграфских испитивања, која су употпуњена лабораторијским и биохемијским анализама. Градирање степена повреде вршено је у складу са препорукама Америчке Асоцијације за Хируршку Трауму (Organ Injury Scaling system).

Једино пацијенти који су хемодинамски стабилни након иницијалне ресусцитације и реанимације су кандидати за конзервативно лечење и имплементацију протокола праћења. Евалуација пацијената подразумева континуирани физикални преглед, праћење витаних параметара уз интервално узорковање материјала за урин анализе, комплетну крвну слику и биохемијске претраге (СГОТ, СГПТ, алкална фосфатаза, билирубин, гликемија, серумске и урин амлаза, липаза, уреа, креатинин и електролити), контролне ултразвучне прегледе абдомена, НМР, МСЦТ и сцинтиграфију трауматизованог органа (слезина, јетра, бубрег (ДМСА, ДТПА).

Биохемијске анализе рађене су по стандардним протоколима на унапред припремљених панелима. Унапред припремљени реагенски (направљени од стране произвођача), директно се стављани у Olympus AU680 анализатор, за чију је калибрацију коришћен Olympus System Calibrator Cat.No 66300 за серум и плазма апликацију и Olympus Urine Calibrator Cat No ODC0025 за апликацију урина. Узорци крви код свих испитаника добијени су венепункцијом антекубиталне вене, а узорковање урина је увек било стандардним методама узороковања без додавања конзерванса. Сва биохемијска испитивања рађена су у Центру за медицинску биохемију Клиничког центра Ниш.

Сви ултразвучни прегледни рађени су у Центру за Радиологију Клиничког центра у Нишу на ултразвучном апарату са колор доплером ACUSON X 300. Коришћене су конвексна и линеарна сонда фреквенце 2-10 МХз уз реализацију уздужних, попречних, косих скенова и Б мод скенова (колор доплер мод). Положај пацијената је дорзални декубитус и положај на оба бока. Преглед је обухватао испитивање паренхиматозних органа (јетре, слезине, панкреаса и бубрега) и преглед трбушне дупље у најмање 5 референтних тачака (Морисонов рецесус, периспленични, оба параколична и Дугласов шпиг), а по протоколу за ФАСТ рађен је и брз оријентациони преглед обе плеуралне дупље.

Ткиво абдоминалних орагана испитивано НМР и МСЦТ прегледима који су рађени у Центру за Радиологију у Нишу. Коришћен је Магнетом са 1,5 Т AVANTO произвођача Сиенс, Erlangen, Germany по стандардним протоколима за абдомен у 3 фазе : нативна, контрастна и динамска. Рађени су T1w/T2W ИР/труе ФИСП коронарни и T1w/t1w ФС/T2w ФС/t2w/труе фисп аксијални МР томограми абдомена као и постконтрасни T1w

томограми, са дебљином пресека 5мм, и простором између пресека од 0,5 мм, величине пиксела од 0,9x0,9 мм. Венепункцијом антекубиталне вене испитаницима је апликовано контрастно средство Гд (Gadovist, Schering, Berlin, Germany) у дози од 0,1 мм/кг телесне масе. Сви Нмр налази интерпретисани су од стране радиолога, који није имао увид у клинички налаз и стање пацијента. Компјутеризована томографија рађена је на апарату Toshiba Aquilion 64 (Јапан), по стандардном протоколу за абдомен. Скенови су рађени у 3 равни, најпре нативни а потом и са интравенским контрастом. 10 секунди након нативног скена рађена је артеријска а након 40 секунди и паренхимска фаза са 3Д реконструкцијом у селектованим случајевима. Резултати су интерпретирани од стране радиолога издавани на ЦД-у.

По завршетку истраживања креирана је јединствена база података у Excel-у 2007, у софтверском пакету SSPS, након чега је рађена анализа добијених резултата и статистичка обрада података. Коришћене су следеће статистичке анализе:

Дескриптивна статистика: мере централне тенденције (средња вредност, медијана, мод) и мере варијабилитета (стандардна девијација, варијанса);

Аналитичка статистика: коришћени су тестови у анализи значајности добијених разлика (параметријски и/или непараметријски- Студентов т тест, т тест за упарене и независне узорке, тестови за компарацију међугрупних варијанси (АНОВА), Хи квадрат и Фишеров тест, Kruskal-Wallisov i Mann-Whitney тест. Статистичка хипотеза тестирана је на нивоу сигнификантности за ризик тј. разлика међу узорцима сматра се значајном ако је $p < 0.05$. Резултати су приказивани табеларно и графички.

Резултати истраживања приказани су у петом поглављу, логичним редом, бројним одговарајућим табелама и графиконима и у потпуности произилазе из примењене методологије истраживања.

Најпре су анализирани демографске карактеристике испитаника које указују да дечаци доминирају у испитиваној популацији, док су повреде подједнако заступљене и код деце из сеоских и урбаних средина. Просечна старост деце износи $9,63 \pm 3,97$ година, од чега је просечна старост дечака $9,47 \pm 4,47$, а девојчица $9,94 \pm 2,90$ година. Није уочена статистички значајна разлика у односу на узраст у време настанка повреда међу дечацима и девојчицама. Највећа заступљеност повреда била међу децом узраста од 6 до 14 година, са пиком у групи од 9 до 11 година. Највећи број испитаника је имао повреду слезине, (43,5%), потом бубрега (21,7%), јетре (19,6%), док је најмање било са повредама панкреаса (15,2%). Приказани резултати показују да је према ААСТ скали степен тежине повреда био следећи: први степен поведе је регистрован 8,7%, други степен код 26,1%, трећи код 39,1%, четврти код 7 15,2%, и пети степен код 10,6% испитаника.

У односу на укупан број деце са компликацијама, најмање их је било код повреда слезине и јетре (20%) а највише код пацијената са повредама бубрега (26,67%) и панкреаса (по 33,3%). Утврђено је да се компликације статистички значајно чешће јављају код пацијената са повредама панкреаса у односу на све остале пацијенте ($X^2=4,24$, $p=0,039$).

Утврђена је статистички значајна разлика у дужини боравка у ЈИНЛ по испитиваним групама ($\chi^2_{kw}=19,31$; $p=0,001$). Најдуже су у интензивној нези боравила деца која су имала IV степен повреде и то статистички значајно дуже него пацијенти са I ($Z=2,676$; $p=0,007$) и II степеном повреде ($Z=2,896$; $p=0,003$).

Постоји статистички значајна разлика у дужини хоспитализације по испитиваним групама ($\chi^2_{kw}=20,963$; $p=0,001$), при чему су статистички дуже хоспитализовани пацијенти

са четвртим, него са првим ($Z=2,652$; $p=0,008$) и другим степеном повреде ($Z=3,003$; $p=0,003$). Са повећањем степена повреде расте и потреба за трансфузијом крви (I- 0,0%, II- 50,0%, III- 61,1%, IV- 100,0%, V-100,0%) ($\chi^2 =14,763$; $p=0,002$).Компликације су се најчешће јављале код деце са четвртим (33,3%) потом са трећим (26,7%), петим (20,0%), другим (13,3%) и најмање код деце са првим степеном повреде (6,7%). Контролни ехо преглед који је интервално рађен 3-6 месеци након завршетка лечења показивао је у највећем проценту случајева развијене ожилке у повређеном органу код 41,3% деце, уредан налаз је био код 30,43%, циста код 15,21%, док је 8,69% имало хематом у регресији, а 4,34% посттрауматски апсцес.

Резултати говоре да је примена неоперативног лечења могућа код свих хемодинамских пацијената без обзира на тежину повреде. Имплементацијом установљених протокола праћења посебно креираних за сваки појединачни орган током посттрауматског праћења повређених органа утврђено је статистички значајнија појава компликација код пацијената са повредом панкреаса као и код пацијената са тежим повредама паренхиматозних органа.

Дискусија обухвата обашњење добијених резултата и њихово поређење са савременим подацима из литературе, као и повезаност добијених резултата са постављеном хипотезом и циљевима истраживања. Кључни елементи дискусије показују да добијени резултати у великој мери корелирају са актуелним светским саопштењима из испитиване области, али има и опречних налаза. Саопштени су оригинални резултати који су по први пут добијени у овој дисертацији, пре свега се односе на анализирање ефикасности примењеног неоперативног лечења код деце са тупом повредом трбушних органа. У дискусији се посебно коментарише значај праћења пацијената са тупом повредом како би се утврдио проценат успешности примењене хируршке опције и одредио проценат компликација. Дискусија опсежно, садржајно и врло јасно коментарише добијене резултате.

Закључци садрже одговоре на постављене циљеве истраживања, подстичу на даље истраживање а могу се сажети у следећем:

1. Већи је број дечака у популацији деце са тупом абдоминалном траумом при чему је највећа инциденција повреда у групи 9-14 година
2. Пад са висине и саобраћајне незгоде су најчешћи етиолошки фактори ТАТ код деце. На основу резултата студије, закључује се да деца релативно касно долазе у референтни центар за траум са интервалом кашњења који износи просечно 4-5 сати за јетру и слезину, а статистички значајно више за бубрег и панкреас.
3. Статистички су најзаступљеније повреде трећег степена. Следе лакше (I и II) и теже повреде (IV и V) готово са једнаком учесталашћу, при чему је слезина далеко најчешће, а панкреас статистички најређе повређиван орган.
4. Поновљени клинички прегледи и континуирани мониторинг, употпуњени дијагностичким процедурама, усмеравају дијагнозу. Значај МСЦТ у дијагнози ТАТ је огроман, пре свега због велике сензитивности методе у поређењу са ФАСТ-ом и градирања повреде по ААСТ скали.
5. Трансфузија се примењује у складу са вредностима Хцт и Хгб. Синергистично праћење ових параметара, диурезе и систолног притиска је довољно поуздан скуп параметара који одређују хемодинамску стабилност.

6. Имплементација неоперативног третмана је могуће код свих хемодинамски стабилних пацијената, без обзира на тежину повреде. Уколико се развију знаци некоректибилне хемодинамске нестабилности, не треба оклевати са хируршком интервенцијом. Закључује се, да осим хемодинамске нестабилности не постоје други поуздани индикатори као предиктори неуспеха конзервативног третмана

7. Успех примењеног конзервативног лечења је веома висок (93,75%), а мали проценат компликација (6,25%) за последицу има хируршку интервенцију.

8. Дужина хоспитализације и боравка у ЈИНЛ су у директној корелацији са тежином повреде. Статистички најдуже у ЈИНЛ бораве пацијенти са повредом панкреаса, пре свега због специфичне терапије, у циљу превенције посттрауматског панкреатитиса, али и развоја посттрауматске псеудоцисте.

9. Имплементација протокола праћења је неопходна код свих пацијената. Најсензитивнија дијагностичка процедура која даје детаљан увид у стање повређеног органа је ЦТ/НМР. Ожиљавање је крајњи резултат реаговања ледираних органа и уочава се унутар три месеца код лакших, тј. 6 месеци код тежих повреда. Морфофункционално праћење повреда бубрега (ДМСА и ДТПА) потврђује да чак и код тежих повреда, сепаратна функција бубрега, иако смањена, битно не утиче на развој системских компликација и хипертензије, што је доказано и анализама имунолошких биомаркера реналне трауме ($\beta 2$ микроглобулин).

10. Морталитет није забележен.

IV Оцена научног доприноса докторске дисертације

Докторска дисертација под називом “Процена успеха конзервативног лечења затворених повреда солидних абдоминалних органа код деце” је оригиналан и самосталан научни рад мр сц. мед др Ивоне Ђорђевић са научним доприносом у области дечје хирургије са темом која је последњих година веома актуелна у научној јавности. Применом савремене литературе, метода истраживања као и научно валидне статистичке обраде података добијени су примењиви резултати. Обзиром на високу инциденцу тупе трауме трбуха и високу стопу компликација и морталитета, добијени резултати дају допринос у смислу фаворизовања минимално инвазивног приступа у лечењу деце са тупом повредом трбуха. Имплементација протокола праћења омогућава проспективно морфофункционално посттрауматско испитивање повређених органа, указујући на велики репарациони капацитет и рестаурацију функције повређених органа код деце.

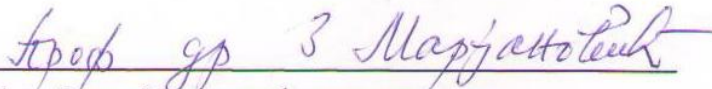
Закључак

Докторска дисертација др Ивоне Ђорђевић под насловом “Процена успеха конзервативног лечења затворених повреда солидних абдоминалних органа код деце” израђена је према савременим принципима научно-истраживачког рада и представља оригиналан и научно заснован рад. Докторска дисертација је успешно реализована у складу са постављеним циљевима истраживања. Добијени резултати су јасно приказани, а закључци дају јасне одговоре на постављене циљеве истраживања. Коришћена је актуелна литература новијег датума како у уводу, тако и у дискусији при компарацији добијених резултата са резултатима из досадашњих студија. Комисија у наведеном саставу позитивно оцењује и прихвата израђену докторску дисертацију кандидата др Ивоне Ђорђевић и предлаже Научно–наставном већу Медицинског факултета у Нишу да усвоји позитивну оцену израђене докторске дисертације и одобри њену јавну одбрану.

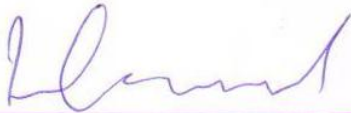
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:



Проф др Анђелка Славковић, председник



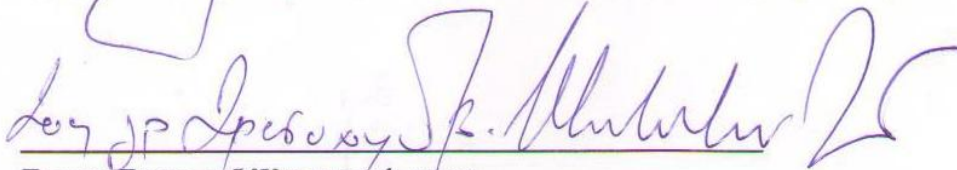
Проф др Зоран Марјановић, ментор и члан



Проф др Зоран Радовановић, члан



Проф др Слободан Гребелдингер, члан са Медицинског факултета у Новом Саду



Доц др Драгољуб Живановић, члан

Досадашње публикације

Докторант мр сц. мед. др Ивона Ђорђевић, до сада има 14 публикованих радова, у којима је учествовала као аутор и коаутор. Радови су публиковани у домаћим и иностраним часописима.

Рад објављен у међународном часопису из теме доктроске дисертације који је на SCI листи:

1. I Djordjevic, A Slavkovic, Z Marjanovic, D Zivanovic. Blunt Trauma in Paediatric Patients – Experience from a Small Centre. West Indian med J. 2015; Vol 64(2) : 126–30.

Главни допринос докторске дисертације

Резултати ове докторске дисертације су потврдили примењивост неоперативног третмана код свих хемодинамски стабилних пацијената са тупом траумом солидних органа трбуха без обзира на тежину повреде.

Обзиром на високу инциденцу тупе трауме трбуха и високу стопу компликација и морталитета, добијени резултати дају допринос у смислу фаворизовања минимално инвазивног приступа у лечењу деце са тупом повредом трбуха. Имплементација новокреираних протокола праћења за сваки појединачни орган омогућава проспективно морфофункционално посттрауматско испитивање повређених органа, указујући на велики репарациони капацитет и рестаурацију функције повређених органа код деце.

Main scientific contribution of the PhD thesis

The results of this doctoral thesis confirmed the applicability of non-operative treatment in all hemodynamically stable patients with blunt of solid organ abdominal regardless of the severity of injury.

Because of high incidence of blunt abdominal trauma and a high rate of complications and mortality, the results contribute in favoring of minimally invasive approach in the treatment of children with blunt abdominal injury. Implementation of the newly created follow up protocol for each individual organ allows prospective morphofunctional posttraumatic examination of injured organs, pointing to the large capacity ,reparation and functional restoration of organs in injured children.