

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.04.2019. godine, broj 9700/03, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom: “**Analiza prediktivnih faktora ishoda lečenja hipertrofične stenoze pilorusa primenom rastvora atropine sulfata**” kandidata dr Dragane Vujović, zaposlene u Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu. Mentor je Prof dr Marija Lukač.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Sanja Sinđić-Antunović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Aleksandar Sretenović, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vladimir Jakovljević, profesor FMN u Kragujevcu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Dragane Vujović napisana je na ukupno 121 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, statistička analiza, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 23 tabele, 7 grafikona i 10 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je hipertrofična stenoza pilorusa (HSP), koji su prateći simptomi i specifičnosti kliničke slike u zavisnosti od uzrasta pacijenta. Detaljno su predstavljene postojeće teorije o etiologiji ovog entiteta kao i dijagnostičke procedure kojima je moguće dokazati postojanje HSP, sa posebnim osvrtom na ultrasonografiju, koja je zlatni standard u dijagnostici stenoze pilorusa. Na adekvatan način je u potpunosti opisano hirurško lečenje HSP uključujući: preoperativnu pripremu, samu hiruršku tehniku i postoperativnu negu, kao i

moгуće perioperativne komplikacije. Takođe je u potpunosti i adekvatno opisano i medikamentozno lečenje HSP uz navođenje prednosti i nedostataka obe metode pojedinačno.

Ciljevi rada su precizno definisani. Osnovni cilj istarživanja je da se ispita da li je moguće definisati prediktivne faktore negativnog ishoda lečenja HSP rastvorom atropin sulfata. Analiziran je uticaj dužine trajanja simptoma na debljinu pilorusnog mišića i razvoj metaboličke alkaloze i urađena uporedna analiza rezultata lečenja postignutih hirurškom i konzervativnom metodom. Definisane prediktivnih faktora negativnog ishoda lečenja atropinom, omogućilo bi veću efikasnost medikamentoznog tretmana i kraću hospitalizaciju lečenih tom metodom, što je osnovna radna hipoteza ovog istarživanja.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivnoj i delom prospektivnoj kliničkoj studiji koja je urađena u Univezitetškoj dečjoj klinici u Beogradu, u periodu od 2006. do 2016. godine. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u beogradu (29-IV-9). Studija je obuhvatila 100 uzastopnih pedijatrijskih pacijenata sa hipertrofičnom stenozom pilorusa koji su lečeni hirurški ili medikamentozno upotrebom rastvora atropin-sulfata uz navedene kriterijume za uključivanje i isključivanje iz studije. Grupa medikamentozno lečenih ispitanika podeljena je u dve podgrupe na osnovu režima ordiniranja leka: prvoj grupi je doza leka postepeno povećavana do dostizanja maksimalne dozvoljene, dok su u drugoj grupi ispitanici dobijali fiksnu, maksimalnu dozu leka od početka lečenja. Standardizovani institucionalni protokoli primenjeni su kod svih ispitanika i iscrpno opisane karakteristike i tehnike primenjenih metoda. Detaljno je prikazan i način prikupljanja podataka za praćene kliničke parametre.

U poglavlju statistička analiza prikazan je način primene deskriptivnih i analitičkih statističkih metoda.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istarživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 319 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Detaljno je predstavljeni klinički profil svih 100 ispitanika obrađenih u studiji i analiziran uticaj pojedinačnih karakteristika pacijenata na ishod konzervativnog tretmana. Pacijenti koji su u trenutku postavljanja dijagnoze bili dobrog opšteg stanja, dobrog napredovanja i bez ozbiljnog elektrolitnog poremećaja (metaboločka alkalozna, karakteristična za pacijente sa hipertrofičnom stenozom pilorusa) i dehidriranosti, lečeni su medikamentozno. Teži oblik metaboličke alkaloze i gubitak u telesnoj masi (upoređujući porođajnu sa težinom u trenutku hospitalizacije) bili su indikacija za hiruršku intervenciju, koja je izvođena nakon korekcije postojećih odstupanja u laboratorijskim analizama. U grupi ispitanika koji su lečeni medikamentozno, bilo je 80%, ($p= 0.0008$) uspešno izlečenih, bez potrebe za hirurškom intervencijom i bez komplikacija. Od opserviranih parametara, pokazalo se da u pogledu polne zastupljenosti, uzrasta, porođajne telesne mase, telesne težine na prijemu, trajanja simptoma, kao i dužine i debljine pilorusnog mišića nije bilo statistički značajnog pojedinačnog uticaja na uspeh medikamentoznog lečenja. U multivarijantnom logističkom regresionom modelu, kao statistički značajan prediktor se pokazao režim primene atropina: ispitanici kod kojih je primenjivano progresivno povećanje doze atropina imali su 18 puta veći rizik da će biti operisani, od onih kojima je ordinirana fiksna doza leka od samog početka lečenja. Kod ispitanika koji su na prijemu imali hipohloremijsku alkalozu postojala je 15 puta veća verovatnoća da će doći do konverzije iz medikamentoznog u hirurški metod lečenja. Procena efikasnosti atropinske terapije rađena je i tokom samog medikamentoznog tretmana, uzimajući u obzir perzistentnost povraćanja, koje je osnovni simptom hipertrofične stenozne pilorusa. Ispitanici koji su nastavili da povraćaju više od 5 puta u prva tri dana od početka primene atropina imali su 9 puta veći rizik da će biti operisani, što se pokazalo i kao potencijalni prediktivni faktor negativnog ishoda lečenja atropinom. Izlečenje hirurškom intervencijom bilo je 100% uz 6,3% postoperativnih komplikacija. Insuficijentnu piloromiotomiju imala su dva pacijenta, koja su takođe uspešno izlečena peroralnom administracijom atropina. Utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u dužini hospitalizacije između operisanih i ispitanika lečenih konzervativnom metodom.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ekstramukozna piloromiotomija je suverna metoda za lečenje HSP, kojom se izlečenje postiže u 100% slučajeva. Osnovni nedostatak metode je izvođenje u uslovima opšte anestezije čiji se nepovoljan uticaj na mozak novorođenčeta, koji je u intenzivnom razvoju, ozbiljno analizira poslednjih godina (Andropoulos, 2018, Backeljauw i sar. 2015, Loughran-Fowlds i sar. 2019). Tretman atropin-sulfatom je jedini prihvaćeni neoperativni način lečenja

hipertrofične stenozе pilorusa. Njegova primena u lečenju HSP, bazirana je na pretpostavci da je izolovana pseudo-opstrukcija na nivou pilorusa uzrokovana motornom abnormalnošću gastroduodenalnog spoja i učestalim mišićnim kontrakcijama usled hiperaciditeta, koje kao krajnji ishod daju hipertrofiju pilorusnog mišića (Jobson i sar. 2016). Manometrijska merenja antropiloroduodenalnog motiliteta su to potvrdila i za razliku od nalaza kod zdrave populacije, kod svih ispitivanih bolesnika sa HSP kontinuirane toničke kontrakcije pilorusa su potpuno neusklađene sa kontrakcijama antruma i dovode do neprohodnosti pilorusnog kanala i povraćanja. Do popuštanja spazma dolazi 20 minuta nakon administracije atropina što isključuje njegovo miogeno poreklo i ukazuje na problem u muskarinskim neuralnim putevima. Smatra se i da je izlečenje nakon piloromiotomije posledica prekida cirkumferentnih kontrakcija pilorusnog mišića, a ne rezultat prostog proširenja pilorusnog kanala nakon presecanja mišićnih vlakana (Kawahara i sar., 2001). Autori ovom studijom reevaluiraju značaj medikamentoznog tretmana, čija je efikasnost predmet mnogih istraživanja u postojećoj literaturi, jer se određivanje optimalne doze i načina administracije leka smatra suštinom uspeha atropinske terapije. Po podacima iz literature, procenat uspešnog izlečenja medikamentoznom terapijom je oko 80% (75-95%) uz prosečnu dužinu hospitalizacije od 10 dana (El-Gohary i sar, 2017). Brži odgovor na terapiju i njena veća efikasnost primećene su prilikom intravenske administracije leka, ali najčešće uz pojavu tahikardij, crvenila lica, skoka transaminaza, suvoće usta. Navedeni štetni efekti su uglavnom tranzitornog karaktera, ali zahtevaju ozbiljniji nadzor pacijenta, zbog čega je određivanje podjednako efikasne doze oralnog atropina značajan benefit za pacijente. Kao i u literaturi i u ovoj studiji je procenat uspešno izlečenih konzervativnom metodom 80%, uz oralnu administraciju leka, a definisanje prediktivnih faktora negativnog ishoda lečenja atropinom utiče istovremeno i na efikasnost lečenja i na dužinu boravka u bolnici.

Ovim radom su detaljno analizirani faktori sa mogućim uticajem na ishod lečenja HSP atropinom, što se na sličan način analizira u još samo dve studije u literaturi (Kawahara i sar., 2005. i Koike i sar., 2017).

U ovoj studiji, uzrast ispitanika u trenutku postavljanja dijagnoze nije imao uticaj na ishod medikamentoznog tretmana, ali je nešto veći procenat uspeha postignut u lečenju dece veće telesne mase. Udruženo dejstvo dva navedena faktora, stariji uzrast i veća telesna masa, mogu biti potencijalni prediktivni faktor pozitivnog ishoda atropinske terapije što zaključuju i Kawahara i sar. u svojoj studiji (Kawahara i sar., 2005).

Autori zaključuju da debljina pilorusnog mišića i dužina pilorusa nisu prediktivni faktori ishoda lečenja atropinom, ali njihovo sagledavanje udruženo sa procenom stepena prohodnosti pilorusnog kanala, koja ukoliko postoji, može ukazivati na pozitivan ishod lečenja, što je uporedivo sa podacima u literaturi (Singh i sar., 2001).

Hipohloremijska alkalozia, karakteristična za pacijente sa hipertrofičnom stenozom pilorusa, produbljuje se ukoliko simptomi duže traju, i njeno postojanje u trenutku postavljanja dijagnoze predstavlja potencijalni prediktivni faktor negativnog ishoda lečenja atropinom, kako u ovoj studiji, tako i u literaturi (Koike i sar., 2017).

Autori ove studije nalaze i da nastavak povraćanja češće od pet puta u tri dana nakon započinjanja atropinske terapije, predstavlja potencijalni prediktivni faktor negativnog ishoda lečenja atropinom (Koike i sar., 2017).

Osim manjeg procenta uspešnog izlečenja u poređenju sa hirurškom metodom, medikamentozno lečenje zahteva i dužu hospitalizaciju. U ovoj studiji, prosečna dužina hospitalizacije u grupi ispitanika lečenih atropinom bila je 13 dana, što je takođe uporediva vrednost sa postojećim u literaturi, čak i sa rezultatima iz studija u kojima je lečenje sprovedeno kombinacijom intravenski i oralno ordiniranog atropina. U radu Takeuchi i sar. ispitanici su prosečno bili hospitalizovani 13,5 dana, dužina hospitalizacije pacijenata Kawahara i sar. iznosila je prosečno 13 dana, dok je broj bolničkih dana lečenih atropinom u seriji Fana i sar. 9,5 (Takeuchi i sar. 2013, Kawahara i sar. 2005, Fan i sar. 2016).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Database analysis of oral atropine treatment of infantile hypertrophic pyloric stenosis. A ten-year single center experience.

Vujovic D, Lukač M, Sretenovic A, Pejanovic J, Jovanovic B, Pavicevic P, Krstajic T, Trajkovic G, Pavlovic V, Toplicic Dj, Sindjic-Antunovic S.

Vojnosanit Pregl 2019 (prihvaćeno za štampu) DOI: [10.2298/VSP190204047V](https://doi.org/10.2298/VSP190204047V).

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „ Analiza prediktivnih faktora ishoda lečenja hipertrofične stenozе pilorusa primenom rastvora atropine sulfata” kandidata dr Dragane Vujović predstavlja originalan naučni doprinos u razumevanju mesta i značaja hipertrofične stenozе pilorusa i njenog konzervativnog tretmana u dečjoj hirurgiji. Dokazano je da se oralnom

administracijom atropina, koja je potpuno bezbedna i bez štetnih efekata, može postići isti rezultat kao i kada se lek intravenski ordinira. Takođe je dokazana veća efikasnost fiksne doze leka od one koja se postepeno povećava, što uz poštovanje potencijalnih prediktivnih faktora negativnog ishoda lečenja, može ovaj vid terapije učiniti validnom alternativom piloromiotomiji.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Dragane Vujović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.07.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Sanja Sindić-Antunović,

Doc dr Aleksandar Sretenović

Prof. dr Vladimir Jakovljević

Mentor:

Prof dr Marija Lukač
