

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

УПУТСТВО ЗА ПИСАЊЕ ИЗВЕШТАЈА О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

– обавезна садржина –

(Свака рубрика мора бити попуњена.)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ	
1.	<p>Датум и орган који је именовео комисију</p> <p>Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, на седници одржаној 10.02.2015. године, именовало је Комисију за оцену докторске дисертације.</p>
2.	<p>Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>Доц. др сц. мед. Младен Јовановић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Хирургија (Пластична и реконструктивна хирургија)(15.07.2013.). Клиника за пластичну и реконструктивну хирургију, Клинички центар Војводине.</p> <p>Доц. др сц. мед. Александар Комарчевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Хирургија (Дечја хирургија)(4.7.2011.). Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине.</p> <p>Проф. др сц. мед. Зоран Крстић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом (Дечја хирургија)(4.11.2005.). Универзитетска дечја клиника, Београд.</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ	
1.	<p>Име, име једног родитеља, презиме:</p> <p>РАДОЈЕ (Миленко) СИМИЋ</p>
2.	<p>Датум рођења, општина, република:</p> <p>9.12.1961., Грачаница, Љубовија, Србија</p>
3.	<p>Датум одбране, место и назив магистарске тезе:</p> <p>8.11.1993. Медицински факултет Универзитета у Београду. „Избор одговарајуће хируршке методе у решавању фистула секундарног непца код деце после палатопластике”.</p>
4.	<p>Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: хируршка анатомија</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:	
<p>„КЛИНИЧКЕ И ПАТОХИСТОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ УРОЂЕНОГ РАСЦЕПА ВРАТА У ПРЕДЊОЈ СРЕДЊОЈ ЛИНИЈИ И ЊИХОВ ЗНАЧАЈ ЗА ДИФЕРЕНЦИЈАЛНУ ДИЈАГНОЗУ И ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ”</p>	

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страна поглавља, слика, шема, графикана и сл.

Докторска дисертација је написана на 220 страница у 7 уобичајених поглавља (број страна по поглављима: увод-48, циљ и радна хипотеза-1, материјал и методе-9, резултати-73, дискусија-70, закључак-2 и литература-17). У прилогу су дате скраћенице на 2 странице и обрасци сагласности за учествовање у студији и скала за процену ожиљака на 5 страница. У дисертацији има укупно 45 слика (увод-17, резултати-28), 25 табела (резултати-24, дискусија-1) и 25 графикана у резултатима. У литератури је наведено 343 цитираних референци.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**НАСЛОВ**

Наслов докторске дисертације је јасно, недвосмислено и најкраће могуће написан да би прецизно формулисао садржај рада.

УВОД

У уводу су описане све до сада објављене хируршки лечене аномалије које могу да се нађу у предњој средњој линији врата (ПСЛВ). Стечена обољења ПСЛВ и урођене аномалије других регија врата приказане су у неопходном обиму значајном за диференцијалну дијагнозу. Расцеп са набором врата због своје реткости појављивања и због мало података у медицинској литератури детаљно је описан. Опис аномалије укључио је проблеме у постављању праве дијагнозе и примени дијагностичких метода, све примењиване оперативне технике, спорадичне и уопштене описе резултата хируршког лечења и све досадашње хипотезе могућих узрока и механизма настанка ове аномалије.

Садржај увода упућује на одлично познавање проблематике која представља предмет истраживања у докторској дисертацији.

ЦИЉЕВИ РАДА И РАДНА ХИПОТЕЗА

Циљеви ове докторске дисертације били су:

1. Да се на основу анализе клиничких презентација и патохистолошких налаза деце оперисане од расцепа и набора у средњој линији врата и других урођених аномалија ове регије:
 - да прецизан опис варијанти (типова и подтипова) расцепа врата, укључујући и удруженост са другим аномалијама.
 - узимајући у обзир познате чињенице из ембрионалног развића врата објасни могућа етиопатогенеза расцепа.
2. Да се одреде оптималне процедуре за постављање дијагноза урођених аномалија предње средње линије врата
3. Да се прикажу и анализирају резултати хируршког лечења расцепа врата применом мултипле „Z” пластике квантитативним оцењивањем: карактеристика ожиљка, величине екстензије главе и врата и величине цервикоменталног угла.

Хипотезе истраживања у потпуности произилазе из циљева и јасно су дефинисане. Према хипотезама ове докторске дисертације требало би прецизним описом клиничких и патохистолошких карактеристика и према механизму настанка урођени расцеп са набором врата разликовати од других аномалија ове регије (тирогლოსне и бранхиогене аномалије, цисте и синусе бронхогеног и дермалног порекла, хамартоми). Стандардном тј. најчешће примењиваном оперативном техником којом се ексцидира целокупно патолошко ткиво, а настали дефект реши мултиплом „Z” пластиком са 4 до 10 кожних режњева у узрасту од два месеца требало би добити најбољи могући функционални резултат и добар естетски изглед врата.

Циљеви истраживања су добро и јасно дефинисани, разумљиви и реално оствариви као и научно и друштвено прихватљиви и оправдани.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Материјал и методе примењене у истраживању поштују све принципе методологије научноистраживачког рада у овој области медицине. У материјалу и методама дати су сви коришћени извори података, а примењене методе у истраживању (мерење цервикоменталног угла и екстензије главе и врата, избор постојеће скале за процену карактеристика ожиљака) правилно су одабране. Истраживање кроз анализу резултата хируршког лечења вршено је уз сагласност Етичких одбора болнице и факултета. Родитељи и деца су потписивали писани пристанак за учешће у испитивању и истраживању (у прилогу дисертације дат је образац сагласности).

Примењене методе у потпуности задовољавају неопходне критеријуме за добијање поузданих и квалитетних научних резултата.

Коришћене методе статистичке обраде података су адекватне и одговарају постављеним задацима и циљевима истраживања.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати рада су приказани систематично, прецизно и логично, од описа изгледа аномалија код анализираних болесника, преко примењених дијагностичких процедура до анализе процеса постављања прецизне дијагнозе и анализе резултата лечења.

У резултатима је приказан велики број података добијен у дугогодишњој клиничкој пракси хируршким лечењем 804 болесника са урођеним аномалијама и стеченим обољењима на врату за период од 12 година. Укупно је лечено 280 болесника са аномалијама и обољењима у ПСЛВ (међу највећим до сада приказаним серијама болесника). Резултати су прегледно приказани кроз табеле и графиконе. Фотографије оперисаних болесника употпуњују податке приказане бројчано. Кроз статистичку анализу прецизности постављања дијагнозе приказана је диференцијална дијагноза аномалија и обољења ове регије врата. Кроз схему и практичан приказ дат је алгоритам у дијагностиковању и лечењу аномалија и обољења на врату и неким регијама главе. Одређивањем сензитивности и позитивне предиктивне вредности прецизно је приказан пут постављања дијагнозе од узимања анамнезе до патохистолошке и коначне дијагнозе лезија ПСЛВ. Резултати хируршког лечења расцепа врата у погледу величине цервикоменталног угла, екстензије главе и врата и изгледа ожиљка сагледани су у поређењу са карактеристикама болесника после операције тироглосне аномалије (цисте или фистуле), која је најчешћа аномалија ПСЛВ (укупно 128 болесника). На крају резултата дати су и прелиминарни резултати добијених увођењем нове оперативне технике.

ДИСКУСИЈА

У дискусији је крунисан дугогодишњи клинички рад кроз детаљну, исцрпну и зналачку анализу добијених резултата. Направљена је јединствена подела расцепа врата на типове и подтипове у зависности од патоанатомских елемената који је сачињавају. Резултате добијене у свом раду докторанд веома јасно и аргументовано анализира упоређујући их са оскудним појединачним и збирним подацима добијеним дубиозним прегледом целокупне валидне литературе. У дисертацији је свестрано обрађена проблематика урођеног расцепа врата у предњој средњој линији врата (ПСЛВ) заснованој на великој серији болесника (11 болесника у периоду од 12 година и 2 болесника до завршетка дисертације). У медицинској литератури ова аномалија је описана код 100 до 150 болесника. Две највеће серије, од по 12 болесника за период од око 30 година, нису детаљно обрадиле болеснике нити су приказале резултате лечења. Тумачења сопствених резултата у контексту резултата других аутора су критичка и

одговарајуће анализирана. Подаци из литературе су комплетни јер обухватају целокупан период од првог описа ретке аномалије до радова објављених непосредно пред завршавање писања дисертације.

ЗАКЉУЧЦИ

Закључци су прецизно написани и јасно проистичу из најважнијих делова обимних резултата истраживања.

ЛИТЕРАТУРА

У литератури је наведено 343 референце уз поштовање важећих правила цитирања. О расцепу врата наведени су апсолутно сви валидни извори података од првог приказивања аномалије у медицинском часопису давне 1848. године све до непосредно пред штампање рада. Референце везане за друге аномалије и обољења биране су да буду изворне, са великим бројем анализираних болесника и са ревијалним приказима.

VI Списак научних и стручних радова који су објављени или прихваћени за објављивање на основу резултата истраживања у оквиру рада на докторској дисертацији

уз напомену:

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Morioka D, Simic R, Vlahovic A, Kravljanac D. Tessier 30 median mandibular cleft associated with lower lip hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112:935.
2. Simic R, Vlahovic A, Kravljanac D, Subarevic V. Congenital midline cervical cleft. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264 Suppl 1:s131.
3. Simić R, Kravljanac Đ, Vlahović A. Izrasline kože i potkožnog tkiva kod novorođenčeta i odojčeta. U: Dragan Zdravković, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2006, XXVII izdanje. Beograd: Zavod za udžbenike; 2007. str. 304-16.
4. Simic R, Vlahovic A, Kravljanac D, Subarevic V. Congenital midline cervical web and cleft. 8 th International Conference of the European Society of Paediatric Otorhinolaryngology. ESPO 2008. Budapest Hungary 8-11 June. Abstract book 2OP/5.
5. Simić R, Vlahović A, Kravljanac Đ, Đuričić S. Congenital midline cervical web and cleft. 10 th Congress of the Serbian Society for Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. Belgrade, Serbia 19-22. May 2010. p. 39.
6. Simic R, Kravljanac D, Vlahovic A, Djuricic S, Janjic Z. Congenital midline cervical cleft and web. 7 th Congress of the Balkan Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery & ISAPS Symposium. Sarajevo, Bosnia and Hercegovina 14-17 sept. 2011. p. 119.
7. Simić R, Kravljanac Đ, Vlahović A, Đuričić S. Cervicomental angle in midline cervical web. 11 th Congress of the Serbian Society for Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. Belgrade, Serbia 15-18. may 2012. p. 33.
8. Simić R, Kravljanac Đ, Vlahović A, Đuričić S. Congenital midline cervical web: the biggest series. 11th Danube Symposium Pediatric Surgery & 2nd Congress of Serbian Association of Pediatric Surgeons. Novi Sad, Serbia 12-16. sept. 2012. Plastic surgery: 1 oral presentation.
9. Begovic N, Simic R, Vlahovic A, Kravljanac D, Djuricic S, Mijovic T. Cervical chondrocutaneous branchial remnants - Report of 17 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78:1961-4.
10. Mikovic Z, Simic R, Egic A, Opincal TS, Koprivsek K, Stanojevic D, et al. Intrauterine treatment of large fetal neck lymphangioma with OK-432. *Fetal Diagn Ther* 2009; 26:102-6.
11. Simic R, Vlahovic A, Subarevic V, Djuricic S. Parapharyngeal neuroblastoma in newborn-case report. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264 Suppl 1:s130.

12. Đokić D, Simić R, Aleksić D. Diferencijalna dijagnoza uvećanih limfnih čvorova na vratu. U: Dragan Zdravković, urednik. Problemi u pedijatriji 2009, XXX izdanje. Beograd: Zavod za udžbenike; 2010. str. 315-30.
13. Simić R, Vlahović A, Đuričić S, Đukić M, Kravljanać Đ. Teratomi vrata i lica. I kongres dečjih hirurga Srbije. Beograd, Srbija 22-24. april 2010. Knjiga sažetaka O 68.
14. Djuričić S, Simić R. Perinatalni (fetalni i neonatalni) tumori. *Materia Medica* 2007; 23:26-31.
15. Djuricic S, Simic R. Basic clinico-pathological features of congenital tumours. *Med Data Rev* 2009; 1:25-9.
16. Vlahovic A, Simic R, Djokic D, Ceran C. Diffuse neonatal hemangiomas treatment with cyclophosphamide: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31:858-60.
17. Vlahovic A, Simic R, Kravljanać D. Circular excision and purse-string suture technique in the management of facial hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71:1311-5.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу резултата истраживања изведени су следећи закључци:

- Расцеп и набор ПСЛВ могу се поделити на 4 типа и више подтипова на основу патоанатомских елемената који учествују у изградњи аномалије
- Сви набори и расцепи врата садрже поткожну фиброзна траку различите дужине, осим веома кратких расцепа.
- Најблажи облик аномалије или тип I има само поткожну фиброзна траку. Најтежи облик, тип IV, удружен је са расцепима околних структура.
- Најчешћи тип изолованог расцепа је тип III Ц и он садржи: поткожну фиброзна траку, централну пукотину коже, кранијалну проминенцију на кожи и каудални синус. Најчешћи тип изолованог набора врата је тип II А који поред поткожне фиброзне траке садржи и кожна израстину испод браде.
- Најчешће удружене аномалије су мање срчане мане (ФoА, ДАП, ВСД) у око 20% болесника (18-23%).
- Кључни догађај у етиопатогенези је продужена флексија главе и врата са джим деловањем компресије срца на предњу страну врата. Ово је довело до поремећаја у процесу попуњавања медијалног сулкуса мезенхимом и појачане апоптозе ектодерма. Изнад места притиска настала је кожна проминенција, а дезорганизовани мезенхим формирао је везивно-мишићну поткожну траку. Дистални синус настао је због појачаног процеса апоптозе, закаснеле миграције ектомезенхима са неуралног гребена и прорастања суседних ћелија ендодерма дисајних путева. Цео овај поремећај у ембрионалном развићу вероватно је примарно настао на молекуларном, односно генском, нивоу уз садејство фактора из непосредне околине и спољашње средине
- За постављање дијагнозе најчешћих типова расцепа довољан је физикални преглед уз додатни УЗ преглед срца ради искључивања удружених аномалија.
- За дијагностиковање највећег броја аномалија ПСЛВ довољни су клинички преглед и УЗ врата (опис карактеристика лезије, положај и изглед штитасте жлезде). Магнетна резонанца се примењује код сумње на малигнитет или код изразито атипичних лезија.
- Операцијом расцепа и набора не постиже се нормалан цервикоментални угао.
- После операције расцепа екстензија главе и врата није потпуна.
- После операције тироглосних аномалија више је погоршан цервикоментални угао, него екстензија главе и врата, али мање него после операције расцепа врата.
- Ожиљци, посебно коси делови дугог ожиљка после операције расцепа врата су лошији од ожиљака после операције тироглосних аномалија. Параметријски тестови показују

мању разлику између ове две групе болесника.

- Цервикоментални угао и екстензија главе и врата били би много лошији да операција расцепа није изведена у раном узрасту (други месец) и да није примењена мултипла „Z” пластика са 4-10 троугластих кожных режњева.

- За оцену успешности технике где се примењује „Z” пластика на платизми или хоризонталне елипсоидне ексцизије неопходан је већи број оперисаних болесника

- На резултате хируршког лечења расцепа врата поред одговарајуће оперативне технике у раном узрасту и прецизног хируршког рада највише утиче степен урођене хипоплазије меких структура врата и доње вилице.

Закључци су правилно изведени из резултата истраживања и логично су повезани са дискусијом дисертације. Они су веома прецизни у погледу постављених циљева, а у односу на количину добијених резултата су одговарајуће концизни.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

НАПОМЕНА: Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Избор функционалних и естетских карактеристика болесника омогућава потпуно сагледавање резултата хируршког лечења. Резултати су приказани систематично и на разумљив начин. За ово су коришћени бројни графикони и табеле који су добро организовани, прегледни и информативни. Квалитетне фотографије оперисаних болесника пре, за време и после операције доприносе јаснијој представи о предмету истраживања, анализираним карактеристикама и резултатима лечења. Добијени резултати су логично повезани и тумачени су јасно. Квалитетном тумачењу резултата доприноси темељна, свестрана и студиозна дискусија заснована на великом клиничком искуству аутора.

Начин приказа и тумачења резултата заслужује позитивну оцену.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

НАПОМЕНА: Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање.

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

Дисертација је написана у складу са образложењем које је кандидат приложио приликом пријаве теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Дисертација садржи све битне елементе које она као таква мора да поседује.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Ова докторска дисертација по свом свеобухватном приступу, добијеним резултатима и закључцима представља несумњив допринос науци у области дечје и пластичне хирургије и то посебно урођених анормалија предње стране врата.

У досадашња веома оскудна сазнања о етиопатогенези расцепа врата, захваљујући мултидисциплинарној анализи резултата рада, инкорпорисани су ембриолошки и генетички подаци о боље истраженим, чешћим урођеним анормалијама ове и суседних регија. На тај начин је било могуће дати нову и оригиналну теорију о настанку и развоју урођеног расцепа врата.

Такође, дата је јединствена подела расцепа и набора врата на типове и подтипове у зависности од патоанатомских елемената који их сачињавају.

На основу анализе процеса постављања дијагнозе дате су јасне препоруке за прецизно постављање дијагнозе анормалија и обољења предњег дела врата у дечјем узрасту, односно

јединствен алгоритам дијагностиковања и лечења уз схему која ће олакшати свакодневни рад лекара који лече децу.

У дисертацији је начињена јединствена анализа резултата хирушког лечења расцепа врата у функционалном и естетском смислу у поређењу са болесницима који су оперисани од много чешће аномалије предње средње линије врата (аномалије тироглосног дуктуса) и са здравом децом. У дисертацији се наговештава увођење у свакодневну праксу нове хирушке технике у циљу добијања бољих естетских и функционалних резултата.

На тај начин ова дисертација не само да представља у свему оригиналан научни допринос до сада оскудним сазнањима о етиопатогенези и лечењу урођених расцепа врата, као веома реткој аномалији, већ омогућава и инкорпорацију тих сазнања у савремену дијагностику и лечење широке лепезе аномалија и обољења предње стране врата код деце. Правовремено постављање дијагнозе и примена одговарајућег лечења повратно ће омогућити даље проучавање ових аномалија и нова научна сазнања везана за њихов настанак и развој, па самим тим потенцијално и одговарајуће мере превенције које би се у будућности евентуално могле предузимати.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Дисертација нема ниједан недостатак који би на било који начин умањио њен допринос у области којом се бави.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

На основу укупне оцене дисертације, уз вредновање њених појединих делова, комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду да се докторска дисертација дечјег хирурга, магистара медицинских наука, Радоја Симића под насловом „Клиничке и патохистолошке карактеристике урођеног расцепа врата у предњој средњој линији и њихов значај за диференцијалну дијагнозу и хирушко лечење” прихвати и да се омогући спровођење поступка јавне одбране.

датум: 3.4.2015.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Доц. др сц. мед. Младен Јовановић

Доц. др сц. мед. Александар Комарчевић

Проф. др сц. мед. Зоран Крстић

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење, односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.