

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 19.03.2015. godine, broj 4600/13, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“Klini ka procena uspešnosti hirurških metoda primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastri nim tubusom u dece sa atrezijom jednjaka tipa “long gap””

kandidata Mr sci. med. drMiroslava Vukadina, specijaliste de je hirurgije, zaposlenog na Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije ”dr Vukan upi “, Novi Beograd, (Klinika za de ju hirurgiju, odeljenje abdominalne hirurgije).Mentor je Prof. dr Aleksandar Malikovi a komentor je Doc. dr Danica Jovanovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana u sastavu:

1. Prof. dr Ivan Milovi , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Milan Milisavljevi , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Smiljana Marinkovi , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Mr sci. med. drMiroslav Vukadina napisana je na 100 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, pregled literature, radna hipoteza, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi 17 tabela, 1 dijagram, 7 grafikona i 23 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, spisak skra enica koriš enih u tekstu i biografiju kandidata.

U **Uvodu** je definisana atrezija jednjaka i istaknuta ozbiljnost anomalije kako u dijagnostici kom i terapijskom pristupu tako i o ishodu le enja. Poseban i najvažniji deo uvoda posve en je upravo atreziji jednjaka "long gap" tipa (AJLG), pri emu se jasno i precizno definiše ovaj tip anomalije i navode modaliteti njenog le enja. U daljem tekstu se opisuju dve primenjivane metode operativnog le enja ovog tipa atrezije jednjaka (metode primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastri nim tubusom).

Sledi **Pregled literature** u kojem je jasno i pregledno opisana anomalija, njen istorijat, anatomija i klasifikacija, epidemiologija, embriologija, etiologija i patofiziologija. Potom se opis nastavlja dijagnozom (prenatalno i postnatalno) i tretmanom anomalije tj. na inom le enja (preoperativno, operativno, torakoskopski, postoperativno). Poseban osvrt i u ovom delu disertacije je na injen u vezi sa atrezijom jednjaka "long gap" tipa. Ishod le enja se bavi ranim i kasnim komplikacijama, rizikom od maligniteta, mortalitetom i kvalitetom života.

U poglavlju **Radna hipoteza** sadržajno i precizno je definisana dokazivana hipoteza u 6 stavki, a potom je iz osnovne izvedeno 7 specifi nih hipoteza koje su jasno definisane i u saglasnosti su sa osnovnom hipotezom. I osnovna i izvedene hipoteze su razumljive i logi ne.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u odre ivanju indikacija na osnovu kojih se odlu ivalo o tipu operativne metode kod atrezije jednjaka tipa "long gap", upore ivanju uspeha le enja atrezije jednjaka tipa „long gap“ primenom primarne odložene anstomoze i zamene jednjaka gastri nim tubusom, a zatim sledi pore enje uspešnosti primenjenih operativnih metoda na osnovu zajedni kih kriterijuma i ocena od relativnog zna aja(prisustvo komorbiditeta za uspeh le enja artrezije jednjaka tipa „long gap“).

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje ra eno na Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije"dr Vukan upi ", na Novom Beogradu i obuhvata period istraživanja od 14 godina koji je izveden tokom dva vremenska perioda. Prvi deo istraživanja je ra en u vidu retrospektivne studije, a drugi u formi serije slu ajeva uvidom u medicinsku dokumentaciju ustanove poštuju i sva legalna i eti ka odobrenja.

U prvom delu studije analizirani su parametri vezani za atreziju jednjaka: uzrast pacijenta, telesna masa na ro enju, ocena na ro enju("Apgar score"), gestacijska starost, vreme pristupanja operativnom zahvatu, respiratorni status, prisustvo ili odsustvo udruženih anomalija, postojanje postoperativnih komplikacija i mortalitet. Pacijenti su klasifikovani na

osnovu Spitz-ovih i Waterson-ovih prognostičkih kriterijuma. Za analizu podataka korišten je SPSS statistički program.

Drugi dio istraživanja je izveden u formi serije slučajeva koja je obuhvatala isključivo decu sa AJ tipa "long gap", sa ili bez TEF, koja su operisana metodama primarne odložene anastomoze ili zamene jednjaka gastričnim tubusom. U obe grupe pacijenata razmatrane su indikacije na osnovu kojih se opredeljivalo za tip operativne metode i to: dužina rastojanja ("gap") između u atretnih delova jednjaka određivana na osnovu dijagnostičkih (specifične nativne radiografije, "bebigram" i "gap-o-gram") i hirurških kriterijuma (intraoperativni nalaz), patoanatomski tip dijagnostikovane atrezije određene na osnovu modifikovane Gross-ove klasifikacije, koja u ovom slučaju može biti AJ tipa "long gap" bez traheozofagealne fistule ili AJ tipa "long gap" sa traheozofagealnom fistulom (distalnom ili proksimalnom), gestacijska starost pacijenta, telesna masa pacijenta na rođenju, prisustvo ili odsustvo udruženih anomalija i respiratorni status pacijenta (ventilacijski nezavisni ili ventilacijski zavisni).

Procena uspeha u lečenju kod obe grupe pacijenata određivana je na osnovu: vremena provedenog u jedinici intenzivne nege po obavljenom hirurškom zahvatu (do 4 nedelje ili duže od 4 nedelje), indeksa telesne mase (ITM) kao pokazatelja uhranjenosti koji je određivan u 6 navrata (u trenutku prijema i otpusta pacijenta, i potom nakon otpusta u periodima od 3 meseca, 6 meseci, 1 godine i 2 godine po izvedenom operativnom zahvatu, prisustva ili odsustva hirurških komplikacija (ranih i kasnih), dodatnih operativnih tretmana koji su izvedeni nakon hirurškog zahvata (gastrostoma, ezofagealna cervikostoma i dilataciona terapija stenoze), prisustvo ili odsustvo sepse, pojava respiratornih komplikacija, uсталost mortaliteta. Po obavljenoj proceni uspeha u lečenju za svaku grupu zasebno, upoređivan je uspeh u lečenju između grupa. Unutar svake grupe pacijenata pronađeno je 6 zajedničkih obeležja za određivanje indikacija koji su opredeljivali izbor operativne metode i 7 zajedničkih obeležja za procenu uspeha u lečenju nakon čega su obeležja upoređivana između grupa. Za potrebe testiranja 3., 6. i 7. specifične hipoteze konstruisane su dve sumarne skale: skala komorbiditeta i skala uspešnosti operacije. Skalu "komorbiditeta" su činile varijable: gestacijska starost, telesna masa, udružene anomalije i ventilatorna zavisnost. Skala „uspešnosti“ sumira 6 varijabli koje prikazuju uspešnost intervencije: indeks telesne mase, pojavu dodatnih komplikacija, potrebu za dodatnim operativnim tretmanom, pojavu sepse, pojavu respiratornih komplikacija i eventualni smrtni ishod. Zbog malog broja analiziranih slučajeva, statistička analiza je počinjala na neparametarskim metodama (jednakost

distribucija izu avanih obeležja je testirana Man-Vitni i Kolmogorov-Smirnov testom, veza izme u varijabli je testirana testirana hi-kvadrat testom i koeficijentom kontingencije, kao i Spirman-ovim koeficijentom korelacije). Opis metodologije je pravilno izveden uz jasno definisane kriterijume i varijable na osnovu kojih je ra ena procena i analiza.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati, pretežno u grafi koj formi.

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

Zaklju ci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 98 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Kod 60 operisanih pacijenata sa atrezijom jednjaka (1999-2009) srednja vrednost telesne mase je iznosila 2660 grama, srednja ocena na ro enju ("Apgar score") 9, a srednja vrednost gestacijske starosti je bila 38 nedelja. U prvih 48 sati po prijemu je operisano 85% pacijenata. Telesna masa na ro enju, ocena na ro enju, gestacijska starost i vreme pristupanja operativnom zahvatu zna ajno su uticali na mortalitet. Loš respiratorni status je imalo 35% pacijenata u trenutku prijema, a udružene anomalije su bile prisutne kod 41% pacijenata. Respiratorni status i udružene anomalije zna ajno su uticali na ishod le enja. Tip atrezije jednjaka nije zna ajno uticao na mortalitet dok je dužina rastojanja izme u atreti nih delova jednjaka imala zna ajan uticaj na mortalitet ove grupe pacijenata. Kod 40% pacijenata nije bilo postoperativnih komplikacija. Sepsa je bila prisutna kod 15% pacijenata u ovom uzorku. Ukupan mortalitet je bio 28%. Sepsa je glavni uzro nik smrtnosti. Hirurške komplikacije nisu uticale na nastanak sepse, ali su zna ajno uticale ma mortalitet.

U drugom delu studije analizirano je 29 pacijenata koji su operisani primenom dve operativne metode (grupa A- metoda primarne odložene anastomoze i grupa B- metoda zamena jednjaka gastri nim tubusom). U grupi B (deset pacijenata muškog pola i osam ženskog) i u grupi A (pet muških i šest ženskih pacijenata) telesna masa na prijemu je iznosila izme u 1570 i 4140 grama, a telesna dužina izme u 41 i 54 cm. Starost pacijeneta na prijemu za obe grupe je iznosila izme u jednog i dva dana, dok je prose na ocena na ro enju ("Apgar score") iznosila 8, a gestacijska starost 36 nedelja u obe grupe pacijenata. Vreme pristupanja operativnom zahvatu je iznosilo izme u 10 sati i 4 dana u obe grupe. Udružene anomalije u

Grupi A su bile prisutne kod 36%, a u grupi B kod 44% pacijenata. Ventilacijska zavisnost u grupi A je 27%, a u grupi B 44%. U grupi A 72% pacijenata je boravilo više od 4 nedelje u hirurškoj intenzivnoj nezi, a u grupi B taj procenat iznosio 44%. U obe grupe indeks telesne mase (ITM) je bio pozitivan i iznosio je oko 90%. Postoperativne komplikacije su u grupi A bile prisutne kod 55%, a u grupi B kod 67% pacijenata. U grupi A sepsa je bila prisutna kod 45%, a u grupi B kod 39% pacijenata, a postoperativno respiratorne komplikacije u grupi A su bile 45%, a u grupi B 33%. Hirurške komplikacije nisu uticale na nastanak sepse, ali su značajno uticale na ishod lečenja. Sepsa je značajno uticala na prolongiran boravak na odeljenju hirurške intenzivne nege i nastanak respiratornih komplikacija. Mortalitet u grupi A je iznosio 10%, a u grupi B 17% što su značajno bolji rezultati u poređenju sa prvim delom studije. Ukupan mortalitet je bio 14%. Telesna masa (kao zasebna indikacija), udružene anomalije, združeni faktori rizika (gestacijska starost, ocena na rođenju, telesna masa, udružene anomalije, dužina rastojanja između atretnih delova i ventilacijska zavisnost) nisu opredeljivali izbor tipa operativne metode. Izbor operativne metode nije uticao na nastanak komplikacija, dužinu boravka u intenzivnoj nezi, pojavu sepse i respiratornih komplikacija. Izbor tipa operativnog zahvata nije uticao na uspešnost ishoda lečenja ukazujući i na važan podatak da ukoliko je manje faktora rizika na početku, ishod lečenja je bolji.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Analiza prognostičkih faktora je definisana i primenjena prema prognostičkim skalama Waterson-a i Spitz-a (Spitz, 2006). Telesna masa na rođenju je značajno uticala na preživljavanje pacijenata sa atrezijom jednjaka u ovoj studiji. To je saglasno sa podacima iz literature Indijskih autora (Paran i sar. 2007), ali nije u saglasnosti sa novijim referencama iz razvijenih zemalja (Lopez i sar. 2006). Ocena na rođenju ("Apgar score"), gestacijska starost pacijenta imaju značajan uticaj na mortalitet u dece sa ovom vrstom anomalije. Ovaj zaključak iz studije ne odgovara podacima iz literature (Rintala i sar., 2009; Puri i sar., 2006). Starost na prijemu, vreme pristupanja operativnom zahvatu, patoanatomski tip atrezije jednjaka i udružene anomalije su značajno uticale na smrtnost operisane dece u ovoj grupi pacijenata. Podaci dobijeni analizom ovih podataka i parametara su u saglasnosti sa citiranim referentama (Spitz, 2006; De Jong i sar., 2008; Forrester i sar., 2005). Sepsa i postoperativne komplikacije (rane i kasne) su imale značajnog uticaja na smrtnost kod ove grupe pacijenata. Sepsa nije uticala na nastanak hirurških komplikacija. Ovi podaci nisu saglasni sa dostupnom i analiziranom literaturom (Lopez i sar. 2006; Konkin i sar., 2003; De Jong i sar., 2008; Rintala i sar., 2009). Ovaj deo studije ističe visoku stopu smrtnosti kod obolelih od AJ (28%).

Drugi deo istraživanja se odnosi na dve grupe pacijenata operisanih primenom dve operativne metode i isključivo je vezan za atreziju jednjaka „long gap“ tipa. Kod obe grupe analiziraju i pol, uzrast na prijemu, telesnu masu i dužinu na ro enju, ocenu na ro enju, gestacijsku starost i vreme pristupanja operativnom zahvatu ustanovljeno je da ne postoji statistički značajna razlika unutar grupe ili između grupa. To je u skladu sa literaturom (Thambipilli i sar., 2007; Lindahl i sar., 1995; Lee i sar., 2014). Patoanatomski tip atrezije jednjaka po Gross-ovoj klasifikaciji i prisustvo udruženih anomalija su bili u saglasnosti sa literaturom (Thambipilli i sar., 2007; Lee i sar., 2014), dok nalaz ventilacijske zavisnosti ne odgovara podacima iz literature (Thambipilli i sar., 2007). Boravak na odeljenju intenzivne nege je bio duži nego što se navodi u literaturi (Lee i sar., 2014), dok su nalazi vezani za indeks telesne mase (ITM), procenat postoperativnih komplikacija, respiratornih komplikacija i njihovog uticaja na mortalitet u potpunosti saglasni sa literaturom (Bagolan i sar., 2004; Lee i sar., 2014). Sepsa je u obe grupe pacijenata bila zastupljena u višem procentu i predstavljala je glavni uzročnik mortaliteta što nije u skladu sa literaturom (Holland i sar., 2009; Bagolan i sar., 2004). Procenat mortaliteta je visok u odnosu na podatke iz literature (Thambipilli i sar., 2007; Spitz i sar., 2004) ali je značajno niža u pore enju sa prvim delom studije (13.5% prema 28%).

U obe grupe pacijenata telesna masa kao zasebna indikacija nije opredeljivala izbor operativne metode što je u saglasnosti sa literaturom (Jolley i sar., 2007; Hunter i sar., 2009). Združeni faktori rizika (gestacijska starost, ocena na ro enju (Apgar score), telesna masa, udružene anomalije, dužina rastojanja između atrezijskih delova i ventilacijska zavisnost) su se pokazali kao značajan faktor u izboru operativne metode kod tretmana atrezije jednjaka tipa „long gap“ (Holland i sar., 2009; Till i sar., 2008). Ova studija pokazuje da izbor operativne metode nije uticao na dužinu boravka u intenzivnoj nezi, pojavu sepse i respiratornih komplikacija što ne odgovara citiranim podacima iz literature (Meyers i sar., 1987; Spitz i sar., 2004).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Vukadin M.**, Savic D., Jovanovic D., Milickovic M., Bosnic S., Vlahovic A. Analysis of prognostic factors and mortality in children with oesophageal atresia. *Indian J Pediatr* 2015; DOI 10.1007/s12098-015-1730-6. IF(2014)=0.919, M23.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Klinička procena uspešnosti hirurških metoda primarne odložene anastomoze i zamene jednjaka gastričnim tubusom u dece sa atrezijom jednjaka tipa "long gap"**“ dr Miroslava Vukadina predstavlja originalni naučni doprinos u lečenju ove vrste teške urođene anomalije. Ovim istraživanjem rasvetljeni su nejasni kriterijumi i kod pristupa, i kod izbora operativne metode. Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u određivanju najoptimalnijeg operativnog pristupa u lečenju atrezije jednjaka "long gap" tipa a time i poboljšanju uspešnosti lečenja ove teške kongenitalne anomalije.

Ova doktorska disertacija je urađena u skladu sa 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, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Miroslava Vukadina i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 06. april 2015. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Ivan Milović

Prof. dr Milan Milisavljević

Prof. dr Smiljana Marinković

Mentor:

Prof. dr Aleksandar Maliković

Komentor:

Doc. dr Danica Jovanović
