

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj 28.02.2019. godine, broj 9700/02-CM, imenovana je komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

„Stepen genetičke homozigotnosti kod dece sa razvojnim poremećajem kuka“

kandidata Mr dr Sonje Milašinović, zaposlene u Institutu za bolesti djece Kliničkog centra Crne Gore u Podgorici. Mentor je Prof. dr Radivoj Brdar.

Komisija za ocenu završne doktorske disertacije imenovana je u sastavu :

1. Prof.dr Zoran Golubović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ivana Petronić Marković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. N.Sar.dr Dejan Nikolić, Univerzitetska dečja klinika U Beogradu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Mr dr Sonje Milašinović napisana je na ukupno 87 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 20 tabela, 15 grafikona i 4 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji.

U **uvodu** opisane su anatomske osobenosti dečjeg kuka; iznesena je definicija i klasifikacija razvojnog poremećaja kuka, sa posebnim osvrtom na različitu formu ozbiljnosti njegove kliničke manifestacije (displazija, sublaksacija, luksacija). Na adenvatan način izneseni su epidemiološki podaci vezani za razvojni poremećaj kuka i objašnjena je etiogeneza i patogeneza ovog oboljenja, sa posebnim osvrtom na uticaj endogenih, egzogenih i genetičkih faktora u nastanku istog. Precizno su objašnjene metode dijagnostikovanja razvojnog poremećaja kuka kao i načini njegovog konzervativnog i operativnog lečenja. Sa posebnom

pažnjom objašnjen je pojam genetičke homozigotnosti, kao polazne tačke u sprovođenju ovog istraživanja.

Ciljevi rada su precizno definisani. Ovim radom želela se ustanoviti distribucija prisutnosti razvojnog poremećaja kuka na osnovu ozbiljnosti manifestacije oblika oboljenja (displazija, subluksacija, luksacija), kao i na osnovu strane zahvaćenosti kuka (levostrana, desnostrana, bilateralna). Takođe, ovim radom želela se testirati postavljena radna hipoteza da kvalitet trudnoće majki i način rođenja deteta utiču na pojavu razvojnog poremećaja kuka. Cilj rada bio je i dokazivanje da kvalitet funkcionalnog i anatomskog restituisanja obolelog zgloba kuka zavisi od starosti pacijenta u vreme kada je operisan zbog razvojnog poremećaja kuka. Ovim radom želelo se ustanoviti da li postoji porodična i genetička opterećenost u etiologiji razvojnog poremećaja kuka.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da se radi o studiji preseka, koja je obuhvatila 200 pacijenata, uzrasta od 3 do 17 godina, koji su zbog razvojnog poremećaja kuka lečeni na Univerzitetnoj klinici u Beogradu, u periodu od 1992 do 2009 godine. Deci koja su ispitivana po pitanju razvojnog poremećaja kuka uzete su iscrpne anamneze, koje su sadržale podatke o načinu manifestovanja oboljenja (displazija, subluksacija, luksacija), vremenu dijagnostikovanja oboljenja, načinu i trajanju lečenja oboljenja, podatke o redosledu rođenosti, o terminskoj donešenosti, podatke o kvalitetu trudnoće majke i načinu prezentacije ploda tokom trudnoće, kao i o porodičnoj anamnezi po pitanju razvojnog poremećaja kuka. Analizirana je porodična nasledna opterećenost oboljenja kuka kod najbližih srodnika. Od naslednih osobina ispitivani su: nasleđe vezano za pol, hiperelasticitet i dominantna lateralizacija (levostranost). Analizirana je distribucija ovih osobina u porodici i kod ispitivane dece sa razvojnim poremećajem kuka. Posebna pažnja posvećena je grupi pacijenata koji su zbog razvojnog poremećaja kuka operativno lečeni Salterovom innominatnom osteotomijom, sa željom da se prikaže kvalitet anatomske i funkcionalne restitucije operisanog kuka u zavisnosti od starostne dobi dece u kojoj je operacija izvedena. Analiza anatomskih rezultata hirurškog lečenja razvojnog poremećaja kuka vršena je upoređivanjem preoperativnih i postoperativnih vredenosti kolodijafizarnog, Hilgenreinerovog i Wibergovog ugla, kao objektivnih radiografskih pokazatelja stanja na posmatranom kuku. Analiza funkcionalnih rezultata hirurškog lečenja razvojnog poremećaja kuka, s obzirom na uzrast djeteta, vršena je praćenjem preoperativnog i postoperativnog kvaliteta hoda pacijanata, prisutnosti Trendelburgovog znaka, kao i prisustva diskrepance u dužini donjih ekstremiteta kod operisanih pacijenata.

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

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korištena **literature** sadrži spisak od 66 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U studiji je ispitivano ukupno 200 ispitanika. Od 200 ispitanika sa razvojnim poremećajem kuka, njih 37 (18,5%) imalo je displaziju, 25 (12,5%) subluksaciju, a 138 (69%) luksaciju kuka. Distribucija obolelih ispitanika na osnovu strane tela zahvećene oboljenjem prikazuje veću levostranu zastupljenost u grupi ispitanika sa subluksacijama (60%) i luksacijama (37%). Distribucija obolelih ispitanika na osnovu polne pripadnosti, u svim ispitivanim grupama, prikazuje dominaciju ženskog pola: displazije – 83,8% devojčica, subluksacije- 68,0% devojčica i luksacije - 85,5% devojčica. Ovo istraživanje pokazuje da kod svih grupa ispitanika dominira rođenje iz kontrolisanih trudnoća, a da je najveći procenat komplikovanih trudnoća zabeležen kod dece sa displazijom kukova (27%). Na osnovu distribucije pacijenata po redosledu rođenja deteta, utvrđeno je da su ispitivane grupe vrlo slične, ali da se najveći broj prvorodene dece nalazi u grupi ispitanika sa subluksacijom (52%), a najmanji u grupi sa displazijama (43,2%). Najveći broj ispitanika rođen je iz čeone prezentacije ploda (70,3%), a među ispitanicima koji su rođeni iz karlične prezentacije prednjače oni iz grupe sa luksacijama (12,8%). Najveći broj pacijenta sa razvojnim poremećajem kuka konzervativno je lečen korištenjem Pavlikovih kaiševa (78%), dok je kod svega 5% pacijenta bilo praktikovano gipsano pozicioniranje kukova, tokom konzervativnog lečenja. Operativno lečenje primenjivano je u daleko većem procentu kod pacijenata sa luksacijom (67,4%) i subluksacijom (60%) nego kod pacijenata sa displazijom (32,4%). Najčešće primenjivana operacija bila je innominatna osteotomija katlice po Salteru (85%), koja je u lečenju displazija kukova izvedena u 58,3% slučajeva, kod subluksacija u 93,3% slučajeva, a kod luksacija kod 88,2% ispitanika. U ovoj studiji ispitivanjem 78 pacijenata, koji su operativno lečeni zbog razvojnog poremećaja kuka u različitoj starosnoj dobi, pokazalo se da se ubedljivo bolji rezultati anatomske i funkcionalne restituisanja operisanog kuka nalaze u grupi pacijenta koji su podvrgnuti hirurškom lečenju u mlađem dobnom uzrastu. Grupa ispitanika (78) podeljena je na tri celine. U grupi dece koja su u vreme operacije bila mlađa od 24 meseca bilo je 25 (32,05%) pacijenata; u grupi dece starosti između 24 i 48 meseci bilo je 34 (43,59%) pacijenata i među decom koja su bila starija od 48 meseci bilo je 19 (24,36%) pacijenata.

Anatomske rezultate hirurškog lečenja razvojnog poremećaja kuka prikazani su praćenjem preoperativnih i postoperativnih vrednosti kolodijafizarnog, Hilgenreinerovog i Wibergovog ugla. Prikazani rezultati pokazuju da postoji visoko statistički značajna razlika ($p < 0.001$) po pitanju postoperativne korekcije vrednosti kolodijafizarnog ugla u prvoj i drugoj grupi ispitanika, dok je ta razlika statistički značajna ($p < 0.05$) u grupi ispitanika koji su bili stariji od

48 meseci u vreme hirurškog lečenja. Takođe, prikazani rezultati pokazuju visoko statistički značajnu razliku ($p < 0.0001$) u postoperativnoj korekciji vrednosti Hilgenreinerovog ugla u prvoj i drugoj grupi ispitanika, dok je u grupi ispitanika koji su operisani u starosnoj dobi iznad 48 meseci ta razlika statistički značajna ($p < 0.05$). Prikazani rezultati pokazuju da postoji visoko statistički značajna razlika ($p < 0.001$) u postoperativnoj korekciji vrednosti Wibergovog ugla u sve tri grupe hirurški lečenih ispitanika.

Funkcionalni rezultate hirurškog lečenja razvojnog poremećaja kuka u odabranoj grupi pacijenata prikazani su praćenjem diskrepance donjih ekstremiteta, prisutnosti Trendelburgovog znaka i simetričnosti hoda. Prikazani rezultati pokazuju značajno odsustvo postojanja Trendelburgovog znaka u svim grupama ispitivanih pacijenata ($p < 0.001$), a posebno u prvoj i drugoj grupi, što se takođe odnosi i na odsustvo asimetrije u hodu ($p < 0.001$).

Među ispitivanom decom, pozitivna porodična anamneza identifikovana je kod 27% ispitanik, sa najvećom zastupljenošću kod onih sa subluksacijama (32%). Analiziranjem distribucije naslednih osobina kod ispitivane dece i članova njihovih porodica, dobijen je rezultat da je hiperelasticitet identifikovan kod 75,9% ispitanika, a dominantna lateralizacija – levostranost, kod 70,4% isitanika.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Razvojni poremećaj kuka predstavlja jednu od najčešćih urođenih mana lokomotornog aparata. Postoje razni oblici manifestovanja razvojnog poremećaja kuka koji su klasifikovani prema anatomskim, kliničkim, ultrasonografskim i radiografskim promenama. U tom smislu razlikujemo displaziju, subluksaciju i luksaciju kuka (Shoppee,1992). Postoje velike rasne, geografske i sezonske razlike u javljanju razvojnog poremećaja kuka. Uopšteno govoreći, razvojni poremećaj kuka mnogo je učestaliji kod pripadnika bele rase, nego kod crnaca i Kineza (Weinstein,1987). Kod pripadnika bele rase, stanovnika Evrope i Amerike, ustanovljena je incidenca javljanja ovog oboljenja od 0,7 do 1,6 na 1000 živorođene dece (Warkany,1985). Pri ispitivanju 16000 crnačkih novorođenčadi, Edlestein nije našao ni jedan slučaj razvojnog poremećaja kuka (Edlestein,1966). Novija istraživanja govore o učestalosti javljanja razvojni poremećaj kuka kod Kineza u iznosu od samo 0,1 na 1000 novorođenčadi

(Ying i sar.,2007).

U ovoj studiji ispitivano je 200 pacijenata koji su lečeni zbog razvojnog poremećaja kuka. Među ispitanicima sa razvojnim poremećjem kuka 37 ispitanika (18,5%) imalo je displaziju kukova, 25 (12,5%) imalo je subluksaciju kukova, a 138 (69%) imali su luksaciju kukova.

Pri ispitivanju distribucije razvojnog poremećaja kuka, na osnovu strane oboljenja pokazalo se da se radi o vrlo sličnoj distribuciji strane oboljenja po

ispitivanim grupama i statističkom analizom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između posmatranih grupa. Međutim, u sveobuhvatnoj grupi razvojnog poremećaja kuka, kao i u podgrupama subluksacija i luksacija, prikazuje se da je dominacija razvojnog poremećaja levog kuka, kao što se moglo naći u nizu radova (Milašinović,2005.,Brdar,1992.,Vukašinović,1994). Češća zahvaćenost levog kuka razvojnim poremećajem, prikazana kroz ranije objavljene radove (Brdar,1992.,Vukašinović,1994) objašnjavala se najčešće prisutnom prvom prezentacijom ploda, tokom akta rađanja, kada se levi kuk deteta dovodi u prolazno, kompresivno stanje u odnosu na pubičnu simfizu majke, kao i ograničenje abdukcije levog kuka tokom intrauterinog razvoja, koja je bila uslovljena čeonom prezentacijom ploda u navedenoj poziciji.

U grupi ispitanika sa razvojnim poremećajem kuka bilo je 166 (83%) devojčica i 34 (17%) dečaka. I ovim ispitivanjem pokazalo se da je razvojni poremećaj kuka češće zastupljen među devojčicama (Milašinović,2005.,Brdar,1992.,Vukašinović,1994), što se može objasniti anatomskim razlikama u strukturama muške i ženske karlice, kao i hormonskim (estrogenim, relaksin) uticajem na laksicitet ligamenata, kod deteta ženskog pola (Patel,2001). Veća zastupljenost razvojnog poremećaja kuka među osobama ženskog pola sugerise na moguću genetičku uslovljenost ovog oboljenja.

U ovom ispitivanju nađeno je da je kod svih ispitanika bila prisutna kontrolisana trudnoća majki, ali da je u grupi ispitanika sa displazijom kukova bilo nešto više komplikacija tokom trudnoće. Komplikacije tokom kasnijih meseci trudnoće, koje su navodile majke pacijenata, uglavnom iz grupe ispitanika sa displazijama kukova, odnosile su se na prisustvo placente previje ili oligohidramniona. Ta činjenica aktuelizuje pitanje uticaja mehaničkih faktora na plod tokom trudnoće u smislu

njihovog potpomažućeg dejstva u ispoljavanju već postojeće genetičke predispozicije za manifestovanje razvojnog poremećaja kuka (Vukašinić,1994).

Nekim ranijim radovima, pokazalo se da su prvorodena deca u većem riziku za nastanak razvojnog poremećaja kuka, zbog mogućnosti izražajnijeg dejstva mehaničkih faktora tokom trudnoće kod prvorotki (Vukašinić,1994), što se ovom studijom nije potvrdilo.

U nekim studijama navodi se da su među decom sa razvojnim poremećajem kuka češće prisutni oni koji su rođeni karličnom prezentacijom ploda (Milašinić,2005.,Brdar,1992.,Vukašinić,1994), koja bi dovodila zglobova kuka u nefiziološki položaj tokom intrauterinog razvoja, ali takvu činjenicu ova studija nije potvrdila. Ova činjenica otvara pitanje u kolikoj meri postoji sadejstvo mehaničkih i genetičkih faktora tokom trudnoće i poroda po pitanju nastanka i manifestovanja razvojnog poremećaja kuka.

Kod analiziranja dužine trajanja konzervativnog lečenja ispitanika sa razvojnim poremećajem kuka, najveća prosečna vrednost nađena je u grupi ispitanika sa displazijom kukova.

Ovo se može objasniti činjenicom da su teže forme razvojnog poremećaja kukova (subluksacija, luksacija) postajale prepoznatljive po težini svoje kliničke slike blagovremeno, te je i operativno lečenje najavljeno u očekivanom terminu.

Na osnovu dobijenih podataka utvrđeno je da je najveći broj ispitanika koji su lečeni Pavlikovim kaiševima bio u grupi pacijenata sa displazijom i subluksacijom kukova.

Operativno lečenje ispitanika sa razvojnim poremećajem kuka bilo je u daleko većem procentu zastupljeno u grupama sa subluksacijom i luksacijom, nego kod ispitanika sa displazijom kukova, što je i očekivano.

Distribucija ispitanika po ispitivanim grupama razvojnog poremećaja kuka, u odnosu na vrstu operacije koja im je izvedena, pokazuje da je u grupi ispitanika sa subluksacijom i luksacijom kukova najčešće primenjivano operativno lečenje metodom po Salteru, dok je taj postupak u nešto manjem procentu primenjivan u grupi ispitanika sa displazijama kukova. Činjenica da je najčešća operativna tehnika u lečenju pacijenata sa razvojnim poremećajem kuka bila Salterova operacija, objašnjava se najčešćom starosnom dobi kada su pacijenti operativno lečeni (uglavnom subluksacije i luksacije), između 2 i 6 godine.

Ovom studijom pokazano je da se bolji rezultati anatomske i funkcionalne restitucije zgloba kuka postižu ukoliko se operativno lečenje razvojnog poremećaja kuka primeni u mlađoj starosnoj dobi deteta.Ovi rezultati u saglasnosti su sa nalazima nekih autora

koji svedoče da je starostna dob deteta u vreme hirurškog lečenja razvojnog poremećaja kuka predodređujući faktor za kvalitet ishoda lečenja i za kvalitet remodelacije zgloba kuka (Chen i sar.,1994, Kitoh i sar.,2006).

Ispitivanjem prisutnosti pozitivne porodične anamneze po pitanju naslednosti razvojnog poremećaja kuka RPK dala je slične procentualne zastupljenosti u sve tri ispitivane grupe razvojnog poremećaja kuka (displazija, sublaksacija, luksacija). Međutim, ono što skreće pažnju jeste činjenica da je porodična anamneza po pitanju razvojnog poremećaja kuka bila pozitivna kod 29,7% ispitanika sa displazijom, kod 32% ispitanika sa sublaksacijom i 27% kod ispitanika sa luksacijom kukova, što se može smatrati nezanemarljivim pokazateljem familijarne opterećenosti sa naslednom komponentom za obolevanje. Sličnu procentualnu zastupljenost po pitanju pozitivnosti porodične anamneze, kod razvojnog poremećaja kuka , nalazimo i u radu Wynne-Davies (Wynne-Davies,1970).

Ovim istraživanjem ispitivana je distribucija zastupljenosti potencijalnih genetičkih faktora (hiperelasticiteta i dominantne lateralizacije – levostranosti) kod dece obolele od razvojnog poremećaja kuka i među članovima njihovih porodica i nađeno je da su ove dve nasledne osobine bile češće pozitivne u porodici ispitivanih pacijenata i kod dece lečene zbog razvojnog poremećaja kuka.

U ovom istraživanju pokazano je postojanje potencijalne genetičke predispozicije u etiopatogenezi razvojnog poremećaja kuka u ispitivanom uzorku. Pozitivan hiperelasticitet i levostrana lateralizacija mogu upućivati u izvesnom stepenu na potencijalno genetičko opterećenje, što upućuje na pretpostavku da na neki način pojedini genetički faktori mogu lakše ispoljiti razvoj ovog oboljenja, što nalazimo i u radu Wynne- Davies (Wynne-Davies,1970).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Sonja Milasinovic, Radivoj Brdar, Ivana Petronic, Dejan Nikolic, Dragana Cirovic. Developmental dysplasia of the hip – angle trends after operation in different age groups. Arch Med Sci (2010) 6,5:800-805

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija “Stepen genetičke homozigotnosti kod dece sa razvojnim poremećajem kuka” Mr dr Sonje Milašinović predstavlja originalan naučni doprinos u razumevanju genetičke uslovljenosti razvojnog poremećaja kuka. Takođe, ova disertacija doprinosi razumevanju sadejstva mehaničkih i genetičkih faktora tokom trudnoće i poroda po pitanju nastanka i manifestovanja razvojnog poremećaja kuka.

Rezultati rada na ovoj disertaciji pokazuju da se bolji rezultati anatomske i funkcionalne restitucije zgloba kuka postižu ukoliko se hirurško lečenje razvojnog poremećaja kuka primeni u mlađoj starosnoj dobi deteta i tako se stavlja imperativ na rano dijagnostikovanje i adekvatno lečenje ovog oboljenja.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su 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 Mr dr Sonje Milašinović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 05. 04. 2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Zoran Golubović

Mentor:

Prof. dr Radivoj Brdar

Prof. dr Ivana Petronić Marković

N.Sar. dr Dejan Nikolić
