

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održnoj dana 28. 04. 2016. godine , broj 5940/4, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom:

**„Procena efikasnosti ezofagoplastike gastri nim tubusom kao metode zamene jednjaka kod dece u zavisnosti od etioloških faktora“**

kandidata Mr sci. med. dr Maje Mili kovi , specijaliste de je hirurgije, zaposlene na Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „dr Vukan upi “, Novi Beograd,(Klinika za de ju hirurgiju, Odeljenje abdominalne hirurgije). Mentor je Doc. Dr or e Savi .

Komisija za ocenu završne doktorske disertacije imenovana u sasatavu:

1. Prof. Dr Mila Stajevi , vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. Dr Aleksandar Malikovi , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. Dr Danica Jovanovi , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisijaza ocenuzavršene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

## **IZVEŠTAJ**

### **A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija Mr sci. Med. dr Maje Mili kovi napisana je na 106 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi 59 tabela i 26 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji i biografiju kandidata.

U **Uvodu** su navedene sve i istaknute najvažnije indikacije za zamenu jednjaka kod dece. Prikazano je mesto hirurške tehnike zamene jednjaka reverznim gastri nim tubusom me u ostalim aktuelnim tehnikama za zamenu jednjaka kod dece. Dve vode e indikacije za zamenu jednjaka su detaljno obrazložene. Dat je pregled aktuelnih operativnih procedura za zamenu jednjaka kod dece. Akcenat je stavljen na zamenu jednjaka reverznim gastri nim tubusom. Opis ove procedure uklju uje istorijat tehnike, anatomiju, histološku gra u i fiziologiju želuca, hiruršku tehniku kreiranja reverznog gastri nog tubusa, na ine plasiranja grafta u grudnom košu, komplikacije, prednosti i mane reverznog gastri nog tubusa. Prikazane su, tako e, druge vrste tubusa kreiranih od želuca koje se mogu koristiti za nadomeštanje dela ili celog jednjaka. Na kraju su opisane prate e operativne procedure u okviru procedure zamene jednjaka.

U poglavlju **Ciljevi rada** precizno je definisana radna hipoteza u tri stavke. Ciljevi rada su jasno definisani. Sastoje se od procene uspešnost le enja operativnom tehnikom zamene jednjaka gastri nim tubusom u odnosu na: 1) etiološki faktor, 2) na in preoperativnog le enja i 3) lokalizaciju anastomoze izme u proksimalnog okrajka jednjaka i gastri nog tubusa. Pored toga, cilj je bio i da se doprinese odre ivanju mesta ove operativne tehnike u spektru operativnih tehnika za zamenu jednjaka kod dece.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje ra eno u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan upi“, u Novom Beogradu i da obuhvata period od 25 godina (1990-2014). Pokazani su uniformni principi po kojima je izvo ena operativna procedura i postoperativni postupak. Za sve pacijente je obrazloženo, a zatim i sažetou tabelama prikazano postupno le enje iji je sastavni deo zamena jednjaka.

U prvom delu studije ispitivan je uticaj etiološkog faktora, lokalizacije anastomoze, inicijalnog opšteg stanja i inicijalnog tretmana na pojavu komplikacija koje su naj eš e i karakteristi ne za bolest i operativnu tehniku, kao i pokazatelja uspesnosti operativne tehnike. U drugom delu studije, u dvema etiološki razli itim grupama pacijenata, ispitivan je uticaj preoperativnih karakteristika tipa njih za etiologiju na pojavu naj eš ih i karakteristi nih komplikacija, kao i pokazatelja uspešnosti operativne tehnike.

Izdvojena su dva etiološka faktora: atrezija jednjaka i kausti na stenoza jednjaka. Lokalizacija anastomoze bila je u vratu i grudnom košu. Inicijalno opšte stanje bilo je opšte stanje u vreme prezentacije bolesti. Jasno je definisano kao povoljno i kao nepovoljno, posebno kod

pacijenata sa atrezijom, a posebno kod pacijenata sa kausti nom stenozom jednjaka. Inicijalni tretman je sveden na tri opcije: a) gastrostoma i cervikalna ezofagostoma, b) gastrostoma i ponavljane balon dilatacije i c) ponavljane balon dilatacije.

Naj eš a rana komplikacija zamene jednjaka reverznim gastrinim tubusom bila je parcijalna dehiscencija ezofagogastrine anastomoze, a naj eš a kasna komplikacija bila je stenoza ove anastomoze. Ove komplikacije su jasno definisane i registrovane: a) kao postoje e, odnosno nepostoje e i b) kroz precizno definisan stepen ispoljavannja. U zavisnosti od pojave dehiscencije anastomoze i posledici njih respiratornih komplikacija, pacijenti su razvrstani u tri stepenovana razreda. etiri stepenovane grupe pacijenata formirane su u zavisnosti od brojadilatacija potrebnih za le enje stenoze ezofagogastrine anastomoze u periodu od 2 godine nakon zamene jednjaka. Postoperativnim simptomimakarakteristim za ovu vrstu operacije smatraju se simptomi disfagije i refluksa. Razmatrani su kao postoje i ili ne postoje i. Kao jedan od najboljih pokazatelja uspešnosti gastrointestinalnih operacija odre ivan je nutritivni status pacijenata. Izražen je u broju standardnih devijacija indeksa telesne mase (BMI z-skor) po preporuci Svetske zdravstvene organizacije (WHO). Pacijenti su kategorizovani u tri kategorije uhranjenosti: 1. normalna uhranjenost, 2. na granici neuhranjenosti, 3. umerena neuhranjenost. Registrovane su promene u kategoriji BMI z-skora godinu dana nakon zamene jednjaka u odnosu na kategoriju neposredno pre operacije.

U grupi pacijenata sa atrezijom jednjaka kao specifi na preoperativna karakteristika ispitivane su udruženost kongenitalnih anomalija i gestaciona starost (prematurnost), a u grupi pacijenata sa kausti nom stenozom jednjaka kao specifi na preoperativna karakteristika ispitivana je vremenska prezentacija bolesti i dužina dilatacione terapije. Rana prezentacija je svaka prezentacija bolesti u periodu do 1 mesec od ingestije kaustika, a kasna je 1 mesec posle ingestije kaustika. U odnosu na dužinu dilatacione terapije pacijenti su podeljeni u dve grupe: oni kod kojih je dilataciona terapija kausticne stenoze trajala u periodu do 1 godine (u ovoj seriji su to pacijenti koji su uz dilatacionu terapiju imali i gastrostomu) i oni kod kojih je ova terapija trajala u period dužem od 1 godine (u ovoj seriji su to pacijenti koji uz dilatacionu terapiju nisu imali gastrostomu).

U ovoj studiji koriš ene su deskriptivne i analiti ke statisti ke metode. Od deskriptivnih koriš eni su apsolutni i relativni brojevi (n,%), a od analiti kih statisti kih

metoda korišćen je Hi-kvadrat test i Hi-kvadrat test za trend. Obzirom da se radi o malom uzorku, u situacijama gde nisu ispunjeni uslovi za izvođenje Hi-kvadrat testa, korišćen je egzaktni test.

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

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim eto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak 86 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

U seriji 49 operisanih pacijenata metodom zamene jednjaka reverznim gastričnim tubusom mortalitet je iznosio 4%. Operisano je 22 dece sa dijagnozom urođene atrezije jednjaka i 27 dece sa dijagnozom kaustične stenozе jednjaka. Parcijalna dehiscencija ezofagogastrične anastomoze zabeležena je kod 47,8% pacijenata. Stenoza anastomoze javila se kod svih pacijenata kod kojih je postojala dehiscencija anastomoze, a nije je bilo kod pacijenata kod kojih nije bilo dehiscencije anastomoze. Pojavu dehiscencije i stenozе anastomoze predisponiralo je loše inicijalno stanje, dok etiološki faktor, lokalizacija anastomoze i preoperativni tretman nisu uticali. Bilo je značajno više pacijenata bez dehiscencije (stepen A) i sa dehiscencijom pronađenom najtežim komplikacijama (stepen C) kod lokalizacije anastomoze u grudnom košu nego u vratu

(42,9% : 60%; 0% : 16%) , dok je učestalost dehiscencije anastomoze pronađene umereno teškim respiratornim komplikacijama (stepen B) nešto veća kod vratne nego kod grudne lokalizacije anastomose (57,1% : 24%). Dehiscencije anastomoze pronađene najtežim komplikacijama (stepen C) najčešće se javio kod inicijalne terapije koju čine gastrostoma i istovremene balon dilatacije, a odsustvo dehiscencije anastomoze najčešće je zabeleženo kod inicijalne terapije koju čine ponavljane balon dilatacije. Utvrđeno je da su kod pacijenata sa nepovoljnim inicijalnim opštim stanjem značajno češće dehiscencije sa ili bez umereno teškim respiratornim komplikacijama (stepen B), kao i dehiscencije pronađene najtežim komplikacijama, medijastinitisom i/ili sepsom (stepen C). Nepovoljno inicijalno stanje predisponiralo je većem broju dilatacija

ezofagogastri ne anastomoze potrebnim za izle enje. Disfagija i/ili refluks javili su se kod 11% pacijenata u postoperativnom toku, a bili su predisponirani lokalizacijom anastomoze u vratu, odnosno predhodno kreiranom cervikalnom ezofagostomom. Pad u postoperativnom BMI z-skoru bio je značajno veći i kod pacijenata sa atrezijom jednjaka, kod pacijenata sa inicijalnim nepovoljnim opštim stanjem i kod pacijenata sa vratnom lokalizacijom ezofagogastri ne anastomoze.

U grupi pacijenata sa atrezijom jednjaka nepovoljno inicijalno opšte stanje, udružene anomalije i prematuritet su faktori koji indukuju pojavu dehiscencije i stenozu ezofagogastri ne anastomoze. Udružene anomalije i prematuritet predisponiraju i postoperativnom padu BMI z-skora, dok ni jedan od ispitivanih preoperativnih faktora ne utiče na pojavu disfagije i/ili refluksa. U grupi pacijenata sa kaustičnom stenozom jednjaka dehiscencija i stenozu ezofagogastri ne anastomoze značajno se češće javlja kod pacijenata sa nepovoljnim inicijalnim opštim stanjem i kod pacijenata sa kasnom prezentacijom bolesti, a sličnu tendenciju imaju i pacijenti sa inicijalnom cervikalnom ezofagostomom i pacijenti sa lokalizacijom anastomoze u vratu. Značajno češće u pojavu disfagije i/ili refluksa imali su pacijenti sa cervikalnom ezofagostomom, odnosno time određenom vratnom lokalizacijom ezofagogastri ne anastomose u odnosu na pacijente bez preoperativne cervikalne ezofagostome i grudnom lokalizacijom anastomoze (66,7% : 0%) Ispitivani preoperativni faktori nisu uticali na postoperativnu promenu nutritivnog statusa.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Serijski pacijenata kod kojih je ugrađena zamena jednjaka reverznim gastrinom tubusom u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije je heterogena prethodno u smislu preoperativnog tretmana koji je odraz etiološkog faktora, ali i menjanja trendova u dugom vremenskom periodu u kom je nastala. Primenjeno postupno lečenje atrezije jednjaka i kaustične stenozu jednjaka, čiji je sastavni i krajnji deo zamena jednjaka, uporedivo je sa primenjenim lečenjem u objavljenim radovima (Holland, Ron i Pierro, 2009; Cowles i Coran, 2010; McCollum i sar., 2003). Pored toga, medijastinalna ruta za plasiranje grafta i ezofagostomija kaustikom oštećenih jednjaka, kao potencirani elementi procedure u ovoj seriji literaturno su snažno podržani ((Gupta i sar., 2011; Demeester i sar., 1988; Oida i sar., 2012; Pompeo, 1997).

Naj eš a rana postoperativna komplikacija bila je parcijalna dehiscencija ezofagogastrici ne anastomoze. Javila se kod oko 50% slu ajeva, što je sli no sa u estaloš u nekih od objavljenih serija (Randolph, 1996; Ein, 1998; Schettini i Pinus, 1998; Lee, Hawley i Doak, 2014). Pored toga objavljene su serije isa manjom u estaloš u deniscencije ezofagogastrici ne anastomoze (McCollum i sar., 2003; Borgnone i sar., 2004; Huh, 2014). Dehisciranja šavova na reverznom gastrici nom tubusu i na ostatku želuca nije bilo. Važnost je u tom slu aju pridata insistiranmju na upotrebi GIA staplera za kreiranje gastrici nog tubusa i postavljanju drugog sloja šavova plasiranih povrhu staplerskih šavova. Mišljenje je potkrepljeno rezultatima ranih serija ove operativne tehnike u kojim se sre e pojava fistula na duga koj šavnoj liniji, a upotreba GIA stapler i “obezbe ivanje” staplerske šavne linije drugim slojem pojedina nih šavova nije bilo redovno (Randolph i Anderson, 1979; Goon, Cohen i Middleton, 1985; Schettini i Pinus, 1998). Naj eš a kasna postoperativna komplikacija bila je stenozu ezofagogastrici ne anastomoze. Nastala je kod svih pacijenata sa parcijalnom dehiscencijom anastomoze, a nije je bilo ni kod jednog pacijenta koji nije imao dehiscenciju anastomoze. Visoku stopu stenozu ezofagogastrici ne anastomoze objavili su autori koji su objavili i visoku stopu dehisciranja anastomoze (Randolph, 1996; Ein, 1998; Schettini i Pinus, 1998; Lee i sar., 2014). Sve stenozu pacijenata ove serioje rešene su balon dilatacijama u peripodu od 2 meseca do 2 godine. Prose an broj dilatacija po stenozu je bio 5. Više od 6 dilatacija zahtevalo je 13,6% stenozu. U jednoj australijskoj seriji objavljeno je da je ak 64% stenozu dilatirano više od 10 puta u toku prve godine posle operacije (Lee i sar., 2014). Broj dilatacija po stenozu u navedenoj seriji je mnogo ve i u odnosu na broj dilatacija po stenozu u seriji Instituta zato što je dilatiranje anastomoze u navedenoj seriji vršeno profikti ki, a u seriji Instituta isklju ivo kod simptomatskih stenozu. Refluks želuda ne kiseline i/ili disfagija koja nije vezana za postojanje stenozu anastomoze nakon zamene jednjaka gastrici nim tubusom, javljaju se sa razli itom u estaloš u kod razli itih autora. Tvrdnje u prilog velike u estalosti refluksa do skoro 100%, (Schettini i Pinus, 1998; Millar i Numanoglu, 2012; Lee i sar., 2014; Huh i sar., 2014) u skladu su sa tim da sam gastrici ni tubus produkuje kiselinu (Domergue i sar., 1990; Hashimoto i sar., 1995)) i da je bez efektivne peristaltike. Suprotno, vrlo mala u estalost refluksa u drugim serijama (Gupta i sar., 2011) može se objasniti gledanjem na problem iz drugog ugla gde svaki refluks u gastrici nom tubusu ne mora biti manifestan, ni patološki. Vreme pra enja igra važnu ulogu u proceni javljanja ovih udaljenih komplikacija. Dok neki autori navode mogu nost ublažavanja simptoma refluksa nakon puberteta (Pattillo i Auldist,

2009), drugi smatraju da se nakon dugog niza godina ovaj problem poveća (Randolph, 1996, Dingemann i sar., 2014). U seriji Instituta refluks nije bio upadljiv problem u toku datog vremenskog praćenja. Klinički manifestni disfagija i/ili refluks postojali su kod 5 pacijenata (11%), a rutinska piloroplastika, adekvatna širina gatričnog tubusa i zadnja medijastinalna ruta za pozicioniranje grafta smatrani su važnim u kontrolisanju ovog problema. Svi pacijenti ove serije su pred operaciju zamene jednjaka bili eutrofici, odnosno vrednosti BMI z-skora veće od -2. Godinu dana posle operacije zamene jednjaka reverznim gatričnim tubusom 1 pacijent (2%) bio je neuhranjen. Svi ostali (98%) bili su eutrofici: 19,6% na granici pothranjenosti i 78,4% normalno uhranjeni. Zamena jednjaka gatričnim tubusom je tehnika koja daje zadovoljavajuću nutritivnu potporu pacijentu (Spitz i Coran, 2012), što rezultati ove serije potvrđuju. Rezultati drugih serija su nešto lošiji: 11,1% neuhranjenih u seriji atrezija i kaustičnih stenoza jednjaka (Shettini i Pinus, 1998), 25% neuhranjenih u seriji atrezija i kaustičnih stenoza (Gupta i sar., 2011) i 14% neuhranjenih i 35% na granici pothranjenosti u seriji atrezija jednjaka (Lee i sar., 2014).

Etiološki faktor nije ispoljio uticaj na: pojavu dehiscencije i stenoziranja ezofagogastrične anastomoze, kao i na pojavu disfagije i/ili refluksa. Jedino se značajno veći postoperativni pad u BMI z-skoru desio kod pacijenata sa atrezijom jednjaka nego kod onih sa kaustičnom stenozom jednjaka. Ispitivanjima u grupi pacijenata sa atrezijom jednjaka nađen je nesumnjivo negativni uticaj udruženih kongenitalnih anomalija na postoperativni tok. Kod svih pacijenata sa udruženim anomalijama došlo je do dehisciranja i potom do stenoziranja ezofagogastrične anastomoze, dok se isto dogodilo kod samo 16,7 % pacijenata bez udruženih kongenitalnih anomalija. Kod 71% pacijenata sa udruženim kongenitalnim anomalijama došlo da postoperativnog pada vrednosti BMI z-skora, dok se to dogodilo kod samo 8,3 % onih koji nisu imali udružene kongenitalne anomalije. Negativni uticaj udruženih anomalija na zarastanje anastomoze i rast i razvoj deteta nisu ekskluzivitet vezan za operativnu tehniku zamene jednjaka reverznim gatričnim tubusom, već je ovakav uticaj poznat i objavljen i u serijama zamene jednjaka drugim operativnim tehnikama (Spitz i Coran, 2012, Pompeo i sar., 1997). Kod pacijenata sa atrezijom jednjaka prematuritet je negativno uticao na pojavu dehiscencije i stenoze anastomoze, kao i na postoperativni nutritivni status, što je u skladu sa povećanim morbiditetom prematurne dece u odnosu na donesenu decu (Behrman i Butler, 2007; Loftin i sar., 2010).

Postojanje cervikalne ezofagostome uslovljavalo je vratnu lokalizaciju ezofagogastrine anastomoze, a zatim predisponiralo pojavu disfagije i/ili refluksa. U velikoj randomizovanoj seriji adultnih pacijenata kod kojih je zamena jednjaka gastrinim tubusom rađena zbog karcinoma jednjaka upoređivane su vratna manuelno kreirana i grudna staplerom kreirana ezofagogastrina anastomoza. Ova serija nije pokazala značajnu razliku u pojavi disfagije u odnosu na lokalizaciju anastomoze (Walter i sar., 2003). Pored nesumnjivo velike razlike u broju pacijenata i operativne tehnike između ove dve serije, važna razlika je uzrast pacijenata.

U poređenju sa literaturnim podacima drugih operativnih tehnika upadljivo je veća učestalost dehiscencije i stenozе ezofagogastrine anastomoze kod tehnike gastrinog tubusa (Hamza i sar., 2003; Spitz i Coran, 2012; Spitz, 2014). Dobar rezultat u vezi velike učestalosti dehiscencije i stenozе ezofagogastrine anastomoze u seriji Instituta, nalazi se u konzervativnom izlečenju svih ovih komplikacija. Dobrim rezultatom ove serije može se smatrati i mortalitet i učestalost nekroze grafta koji je uporediv sa mortalitetom i učestalošću nekroze grafta objavljenih serija drugih operativnih tehnika : 0%-2,5% u serijama transpozicije želuca, 1%-9% u serijama interpozicije kolona and 4% u našoj seriji ezofagoplastike reverznim gastrinim tubusom (Hamza i sar., 2003; Burgos i sar., 2010; Spitz i Coran, 2012; Huh i sar., 2014). Dugoročni rezultati ove serije pokazuju dobar nutritivni status pacijenata i potvrđuju poznatu činjenicu da ova tehnika daje dobru nutritivnu potporu operisanom pacijentu (Spitz i Coran, 2012). Posebno se u ovoj seriji izdvajaju mala učestalost disfagije i/ili refluksa.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. **Milickovic M, Savic D, Grujic B, Vlahovic A, Vukadin M, Stajevic M, Kojovic V.** Gastric tube esophageal reconstruction in children with esophageal atresia and caustic stricture: study of clinical value based on 25 years single - centre experience. Prihvaceno za objavljivanje u: Annali Italiani di Chirurgia.

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija, „Procena efikasnosti ezofagoplastike gastrinim tubusom kao metode zamene jednjaka kod dece u zavisnosti od etioloških faktora“ dr Maje Miličković predstavlja originalni naučni doprinos u lečenju dece sa atrezijom jednjaka i kaustinom



stenozom jednjaka. Zamena jednjaka je sastavni i poslednji stepen postupnog leenja najtežih oblika navedenih bolesti. Predstavlja jednu od najobimnijih i najzahtevnijih hirurških procedura kako za pacijenta, tako i za hirurga. Ovim istraživanjem rasvetljeni su preoperativni faktori koji uti u na postoperativni ishod leenja ovih bolesti operativnom tehnikom zamene jednjaka reverznim gastri nim tubusom. Rezultati ove doktorske disertacije mogli bi da pomognu u izboru inicijalnog tretmana koji predhodi proceduri zamene jednjaka i time poboljšanju uspešnosti leenja ovom procedurom. Pored toga mogli bi da doprinesu adekvatnoj poziciji ove procedure me u aktuelnim procedurama za zamenu jednjaka kod dece.

Ova doktorska disertacija je ura ena u skladu sa principima naušnog istraživanja. Ciljevi su bili definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo odabran, a metodologija rada savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Maje Mili kovi i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 27. Maj 2016. Godine

lanovi Komisije:

Prof. dr Mila Stajevi

\_\_\_\_\_

Prof. dr Aleksandar Malikovi

\_\_\_\_\_

Doc. dr Danica Jovanovi , u penziji

\_\_\_\_\_

Mentor:

Doc. dr or e Savi