

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća 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 gastričnim tubusom kao metode zamene jednjaka kod dece u zavisnosti od etioloških faktora“

kandidata Mr sci. med. dr Maje Miličković, specijaliste dečje hirurgije, zaposlene na Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „dr Vukan Čupić“, Novi Beograd,(Klinika za dečju hirurgiju, Odeljenje abdominalne hirurgije). Mentor je Doc. Dr Đorđe Savić.

Komisija za ocenu završne doktorske disertacije imenovana u sastavu:

1. Prof. Dr Mila Stajević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. Dr Aleksandar Maliković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. Dr Danica Jovanović, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisijaza ocenuzavršene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Mr sci. Med. dr Maje Miličković napisana je na 106 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci 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 gastričnim tubusom među ostalim aktuelnim tehnikama za zamenu jednjaka kod dece. Dve vodeće 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 gastričnim tubusom. Opis ove procedure uključuje istorijat tehnike, anatomiju, histolšku građu i fiziologiju želuca, hiruršku tehniku kreiranja reverznog gastričnog tubusa, načine plasiranja grafta u grudnom košu, komplikacije, prednosti i mane reverznog gastričnog tubusa. Prikazane su, takođe, druge vrste tubusa kreiranih od želuca koje se mogu koristiti za nadomeštanje dela ili celog jednjaka. Na kraju su opisane prateće 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 lečenja operativnom tehnikom zamene jednjaka gastričnim tubusom u odnosu na: 1) etiološki faktor, 2) način preoperativnog lečenja i 3) lokalizaciju anastomoze između proksimalnog okrajka jednjaka i gastričnog tubusa. Pored toga, cilj je bio i da se doprinese određivanju mesta ove operativne tehnike u spektru operativnih tehnika za zamenu jednjaka kod dece.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje rađeno u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, u Novom Beogradu i da obuhvata period od 25 godina (1990-2014). Pokazani su uniformni principi po kojima je izvođena operativna procedura i postoperativni postupak. Za sve pacijente je obrazloženo, a zatim i sažetou tabelama prikazano postupno lečenje čiji 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 najčešće i karakteristične za bolest i operativnu tehniku, kao i pokazatelja uspesnosti operativne tehnike. U drugom delu studije, u dvema etiološki različitim grupama pacijenata, ispitivan je uticaj preoperativnih karakteristika tipičnih za etiologiju na pojavu najčešćih i karakterističnih komplikacija, kao i pokazatelja uspešnosti operativne tehnike.

Izdvojena su dva etiološka faktora: atrezija jednjaka i kaustična 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 kaustičnom 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.

Najčešća rana komplikacija zamene jednjaka reverznim gastričnim tubusom bila je parcijalna dehiscencija ezofagogastrične anastomoze, a najčešća kasna komplikacija bila je stenoza ove anastomoze. Ove komplikacije su jasno definisane i registrovane: a) kao postojeće, odnosno nepostojeće i b) kroz precizno definisan stepen ispoljavannja. U zavisnosti od pojave dehiscencije anastomoze i posledičnih respiratornih komplikacija, pacijenti su razvrstani u tri stepenovana razreda. Četiri stepenovane grupe pacijenata formirane su u zavisnosti od broja dilatacija potrebnih za lečenje stenoze ezofagogastrične anastomoze u periodu od 2 godine nakon zamene jednjaka. Postoperativnim simptomima karakterističnim za ovu vrstu operacije smatraju se simptomi disfagije i refluksa. Razmatrani su kao postojeći ili ne postojeći. Kao jedan od najboljih pokazatelja uspešnosti gastrointestinalnih operacija određivan 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 specifična preoperativna karakteristika ispitivane su udruženost kongenitalnih anomalija i gestaciona starost (prematuritet), a u grupi pacijenata sa kaustičnom stenozom jednjaka kao specifična 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 kaustične 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 korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih korišćeni su apsolutni i relativni brojevi (n,%), a od analitičkih statističkih

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 stenoze 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 stenoze 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 praćenom najtežim komplikacijama (stepen C) kod lokalizacije anastomoze u grudnom košu nego u vratu

(42,9% : 60%; 0% : 16%) , dok je učestalost dehiscencije anastomoze praćene umereno teškim respiratornim komplikacijama (stepen B) češća kod vratne nego kod grudne lokalizacije anastomose (57,1% : 24%). Dehiscencije anastomoze praćena najtežim komplikacijama (stepen C) najčešće se javio kod inicijalne terapije koju čini 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 opštijm stanjem značajno češće dehiscencije sa ili bez umereno teškim respiratornim komplikacijama (stepen B), kao i dehiscencije praćene najtežim komplikacijama, medijastinitisom i/ili sepsom (stepen C). Nepovoljno inicijalno stanje predisponiralo je većem broju dilatacija

ezofagogastrične anastomoze potrebnim za izlječenje. 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 kod pacijenata sa atrezijom jednjaka, kod pacijenata sa inicijalnim nepovoljnim opštim stanjem i kod pacijenata sa vratnom lokalizacijom ezofagogastrične anastomoze.

U grupi pacijenata sa atrezijom jednjaka nepovoljno inicijalno opšte stanje, udružene anomalije i prematuritet su faktori koji indukuju pojavu dehiscencije i stenoze ezofagogastrične 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 stenoza ezofagogastrične 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 češću pojavu disfagije i/ili refluksa imali su pacijenti sa cervikalnom ezofagostomom, odnosno time određenom vratnom lokalizacijom ezofagogastrične 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 učinjena zamena jednjaka reverznim gastričnim tubusom u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije je heterogena prevashodno 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 stenoze 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).

Najčešća rana postoperativna komplikacija bila je parcijalna dehiscencija ezofagogastrične anastomoze. Javila se kod oko 50% slučajeva, što je slično sa učestalošću nekih od objavljenih serija (Randolph, 1996; Ein, 1998; Schettini i Pinus, 1998; Lee, Hawley i Doak, 2014). Pored toga objavljene su serije sa manjom učestalošću dehiscencije ezofagogastrične anastomoze (McCollum i sar., 2003; Borgnone i sar., 2004; Huh, 2014). Dehisciranja šavova na reverznom gastričnom tubusu i na ostatku želuca nije bilo. Važnost je u tom slučaju pridana insistiranju na upotrebi GIA staplera za kreiranje gastričnog tubusa i postavljanju drugog sloja šavova plasiranih povrh staplerskih šavova. Mišljenje je potkrepljeno rezultatima ranih serija ove operativne tehnike u kojim se sreće pojava fistula na dugačkoj šavnoj liniji, a upotreba GIA stapler i "obezbeđivanje" staplerske šavne linije drugim slojem pojedinačnih šavova nije bilo redovno (Randolph i Anderson, 1979; Goon, Cohen i Middleton, 1985; Schettini i Pinus, 1998). Najčešća kasna postoperativna komplikacija bila je stenoza ezofagogastrične 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 stenoze ezofagogastrične 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 stenozе pacijenata ove serije rešene su balon dilatacijama u peripodu od 2 meseca do 2 godine. Prosečan broj dilatacija po stenozі je bio 5. Više od 6 dilatacija zahtevalo je 13,6% stenozа. U jednoj australskoj seriji objavljeno je da je čak 64% stenozа dilatirano više od 10 puta u toku prve godine posle operacije (Lee i sar., 2014). Broj dilatacija po stenozі u navedenoj seriji je mnogo veći u odnosu na broj dilatacija po stenozі u seriji Instituta zato što je dilatiranje anastomoze u navedenoj seriji vršeno profiktički, a u seriji Instituta isključivo kod simptomatskih stenozа.

Refluks želučane kiseline i/ili disfagija koja nije vezana za postojanje stenozе anastomoze nakon zamene jednjaka gastričnim tubusom, javljaju se sa različitom učestalošću kod različitih autora. Tvrdnje u prilog velike učestalosti refluksа 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 gastrični tubus produkuje kiselinu (Domergue i sar., 1990; Hashimoto i sar., 1995)) i da je bez efektivne peristaltike. Suprotno, vrlo mala učestalost refluksа u drugim serijama (Gupta i sar., 2011) može se objasniti gledanjem na problem iz drugog ugla gde svaki refluks u gastričnom tubusu ne mora biti manifestan, ni patološki. Vreme praćenja igra važnu ulogu u proceni javljanja ovih udaljenih komplikacija. Dok neki autori navode mogućnost ublažavanja simptoma refluksа nakon puberteta (Pattillo i Auldiss,

2009), drugi smatraju da se nakon dugog niza godina ovaj problem povećava (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 gastičnog 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 eutrofični, odnosno vrednosti BMI z-skora veće od -2. Godinu dana posle operacije zamene jednjaka reverznim gastičnim tubusom 1 pacijent (2%) bio je neuhranjen. Svi ostali (98%) bili su eutrofični: 19,6% na granici pothranjenosti i 78,4% normalno uhranjeni. Zamena jednjaka gastičnim 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 ezofagogastične 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 ezofagogastične 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 gastičnim 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 ezofagogastrične anastomoze, a zatim predisponiralo pojavu disfagije i/ili refluksa. U velikoj randomizovanoj seriji adultnih pacijenata kod kojih je zamena jednjaka gastričnim tubusom rađena zbog karcinoma jednjaka upoređivane su vratna manuelno kreirana i grudna staplerom kreirana ezofagogastrična 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 ezofagogastrične anastomoze kod tehnike gastričnog tubusa (Hamza i sar., 2003; Spitz i Coran, 2012; Spitz, 2014). Dobar rezultat u vezi velike učestalosti dehiscencije i stenozе ezofagogastrične 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 gastričnim 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 izdvaja 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 gastričnim 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 kaustičnom

stenozom jednjaka. Zamena jednjaka je sastavni i poslednji stepen postupnog lečenja 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 utiču na postoperativni ishod lečenja ovih bolesti operativnom tehnikom zamene jednjaka reverznim gastričnim tubusom. Rezultati ove doktorske disertacije mogli bi da pomognu u izboru inicijalnog tretmana koji predhodi proceduri zamene jednjaka i time poboljšanju uspešnosti lečenja ovom procedurom. Pored toga mogli bi da doprinesu adekvatnoj poziciji ove procedure među aktuelnim procedurama za zmenu jednjaka kod dece.

Ova doktorska disertacija je urađena u skladu sa principima naušnog istraživanja. Ciljevi su bili definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo odabran, a metodologija rada 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 veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Maje Miličković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 27. Maj 2016. Godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Mila Stajević

Prof. dr Aleksandar Maliković

Doc. dr Danica Jovanović, u penziji

Mentor:

Doc. dr Đorđe Savić