

NAUČNOM VEŠTAČENJU U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veštačenja Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 14.07. 2016. godine, broj 5940/6, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj prevencije sekretornog otitisa kod dece sa urogenitalnim rascepom nepca“

kandidata Prim. dr Vladana Šubarevića, mr sci med, zaposlenog u Službi za ORL Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“. Mentor je Prof. dr Nenad Arsović, komentor Prof. dr Sandra Šipetić-Grujić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Predrag Stanković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Radoje Simić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Srboljub Stošić, profesor Medicinskog fakulteta VMA

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veštačenju u Medicinskog fakulteta sledeće:

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Prim. dr Vladana Šubarevića napisana je na ukupno 109 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, hipoteza, ciljevi istraživanja, metode rada, rezultati rada, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 21 tabela, 8 grafikona i 33 slike.

Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je uroeni rascep nepca, koji tipovi uroenog rascepa nepca postoje i koje su savremene tehnike za hirurško rešavanje ovog problema, kao i optimalno vreme za izvoenje hirurške intervencije. Naadekvatan način je u potpunosti opisano hirurško leenje kod različitih tipova uroenog rascepa nepca uz priložene šeme hirurških tehnika. Tako je dato detaljno objašnjenje o oboljenju hronični sekretorni otitis, poev od etiopatogeneze, pa do mogućeg toka bolesti, leenja i hirurških intervencija, kada su neophodne. Istaknuta je nesumnjiva veza između uroenog rascepa nepca i hroničnog sekretornog otitisa, koja se najbolje ogleda u činjenici da je sekretorni otitis gotovo univerzalna pojava kod dece sa uroenim rascepom nepca sa složenijom tokom i prognozom.

Ciljevi rada su precizno definisani. Cilj rada je bio da se ispita da li postoji razlika u otološkim nalazima, stanju sluha, pneumatizaciji mastoida i uestalosti javljanja otoloških komplikacija (atrofija bubne opne, recidiviraju i otitisi, hronični otitis, holesteatom) između uroenim rascepom primarnog i sekundarnog nepca konzervativno leenih od roenja, grupe dece sa primarnim i sekundarnim rascepom nepca kod kojih je planirana i izvršena rana insercija ventilacionih cevica prilikom palatoplastike i grupe dece kod kojih je ranije izvršena palatoplastika. ali su bili van redovne i sistematske ORL kontrole.

U poglavlju **metode rada i ispitanici** navedeno je da se radi o prospektivnoj kohortnoj studiji, kojom je bilo obuhvaćeno 184 dece sa uroenim rascepom nepca, a sprovedena je na Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta »Dr Vukanupić« na Novom Beogradu, u Službi za otorinolaringologiju, a uz saradnju Službi za plastičnu hirurgiju, radiologiju i laboratoriju, koje su dale potrebnu podršku. Roditelji ili staratelji pacijenata dali su neophodnu saglasnost da se, inače redovne i standardne procedure koje se koriste u dijagnostici i leenju ovog oboljenja, mogu koristiti u ovom ispitivanju, a tako je formiran i poseban studijski upitnik sa ispitivanim studijskim varijablama za formiranje baze podataka. Ustanovljen je obavezan period na 6 meseci za svakog pojedinačnog ispitanika zbog kontrole i beleženja nalaza instrumenata merenja i obeležja posmatranja. Ispitanici su podeljeni u tri grupe: grupa dece sa uroenim rascepom primarnog i sekundarnog nepca konzervativno leenih od roenja (grupa K), grupe dece sa primarnim i sekundarnim rascepom nepca kod kojih je planirana i izvršena rana insercija

ventilacionih cevi prilikom palatoplastike (grupa R) i grupe dece kod kojih je ranije izvršena palatoplastika. ali su bili van redovne i sistematske ORL kontrole (grupa N), a planirani period praenja po ispitaniku, a u zavisnosti od grupe kojoj pripada, je najmanje 5, a u nekim sluajevima, za koje je dato objašnjenje do 7 godina, sa obaveznih devet kontrolnih merenja. Detaljno je opisan na in instrumenata merenja i obeležja posmatranja, na in i vreme ukljuivanja ispitanika u studiju, kao i kriterijumi za iskljuenje iz studije. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom o pravima pacijenata, a odobrena je od strane Eti kog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu i Eti kog komiteta Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta »Dr Vukan upi « na Novom Beogradu. Roditelji ispitanika su dali pisani pristanak pre ukljuivanja u studiju. Instrumenti merenja i obeležja posmatranja koji su korišeni u studiji su detaljno opisani, a objašnjen je i na in statisti ke analize rezultata i skorovanja.

U poglavlju **rezultati rada** detaljno su opisani i jasno predstavljene svi dobijeni rezultati sa posebnim analizama na po etku, sredini i kraju ispitivanja i merenja obeležja posmatranja.

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

Zaklju ci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su postavljeni u ciljevima istraživanja, a koji su proistekli iz rezultata rada.

Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 104 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U ispitivanju i merenju obeležja posmatranja koriš ene su otomikroskopija, timpanometrija, play i objektivna audiometrija, u planiranim terminima i Rtg snimak mastoida po Schülleru i ti parametri su uzeti u statisti ku obradu. Po potrebi, a u cilju optimalnog le enja ispitanika ra ene su i videootoskopija, MDCT, laboratorijske i mikrobiološke analize, ali ti parametri nisu ulazili u statisti ku obradu. Za utvr ivanje eventualnih govornih poreme aja po potrebi je traženo mišljenje logopeda.

Nakon detaljno uzete anamneze, sa posebnim osvrtom na nasledna oboljenja u porodici vezanih za rasepe nepca i naglupost, pristupalo se odre ivanju obeležja posmatranja.

Primenjeni terapijski tretman je bio u skladu sa etikom i optimalnim metodama lečenja koja se primenjuju u pristupu ovoj problematici svuda u svetu. Kod dece iz grupe sa urođanim rascepom nepca kojima nije vršena rana rutinska ugradnja ventilacionih cevi (grupa K), primenjivan je uobičajeni konzervativni tretman u zavisnosti od kliničke slike i tegoba koje su se javljale. U terapiji su korišćeni mukolitici, dekongestivi, antihistaminici, prođuvavanje tuba Politzerovim balonom i antibiotici, uglavnom u slučajevima akutnih zapaljenja srednjeg uva.

Kod dece iz grupe R, izvršena je rana rutinska ugradnja ventilacionih cevi prilikom palatoplastike u prvoj godini života. Određeno je da dužina upotrebe ventilacionih cevi bude 12 meseci, a da se u statističku obradu uzmu i deca kojima su cevi prethodno spontano ispale, ali su bile u funkciji minimalno 6 meseci. Nakon 12 meseci, kod dece kojima nisu spontano ispale, cevi su odstranjivane u lokalnoj anesteziji, pod kontrolom mikroskopa.

Ispitanici iz grupe N su leđeni u skladu sa stepenom problematike sa kojom su se pojavili na prvoj kontroli.

Imaju li u vidu uzrast na početku ispitivanja u grupi K i R, nakon potvrde o reagovanju na zvuk ne draži, prva obeležja posmatranja su otomikroskopija (OMS) i timpanometrija (Ty). Sa navršenom trećom godinom u obeležja posmatranja je uvedena play-audiometrija (PAu) i Rtg mastoida po Schülleru, a u četvrtoj tonalna liminarna audiometrija (TLAu). Svaki ispitanik je dolazio ukupno 9 puta na ispitivanje obeležja posmatranja. Imaju li u vidu da su se ispitanici iz grupe N uglavnom javljali kasnije, u uzrastu od 3-7. godine života (prosečan uzrast 4,58 godina), za njih je planiran isti dizajn istraživanja i period praćenja u trajanju od najmanje 5 godina i 9 obaveznih kontrola sa merenjem obeležja posmatranja.

U posebno formiranom studijskom upitniku unošenjem ispitivanih varijabli formirana je baza podataka. U kros-tabulacionoj analizi formirane su apsolutne i relativne distribucije frekvencije za svaku ispitivanu varijablu atributivnog karaktera, a za numeričke varijable izračunata aritmetička sredina sa merama disperzije (SD, SE, CV, 95% C.I.) Za ove varijable izvršena je ocena normalnosti distribucije.

Za evaluaciju rezultata i proveru hipoteza koristili su se bivarijalni i multivarijacioni statistički modeli:

- Univarijantni (X²-test, t-test, Fisherov test i analiza varijanse)

- Multivarijacioni (regresioni modeli, faktorska, diskriminaciona i logisti ka regresija)
- Korelacija pojedinih parametara ispitivana je parametarskom korelacionom analizom (*Pearson*).

U svim modelima nivo zna ajnosti, razlike i stepen povezanosti su prihva eni pri vrednostima od 0,05 i manjim, a za procenu zna ajnosti razlika pojedinih obeležja posmatranja izme u utvr enih grupa je primenjen Student-ov T-test i neparametarske analize.

Utvr ena su tri nivoa statisti ke zna ajnosti: $p < 0,05$; $p < 0,01$ i $p < 0,001$.

U disertaciji je obuhva eno 184 ispitanika podeljenih u tri grupe. Ispitanika muškog pola je bilo 102 (55,43%), a ženskog 82 (44,57%). Po etak ispitivanja za grupe K i R vezan je za prvo javljanje u Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije zbog uro enog rascepa nepca i u proseku se kretao u uzrastu od 2-9 meseci, dok je poslednje ispitivanje ura eno sa navršenih 5-7 godina života. Ispitanici iz grupe N su dolazili u uzrastu od 3-7 godina (prose an uzrast 4,58 godina) i po pravilu se radilo o deci kod koje je operacija nepca ura ena u drugoj zdravstvenoj ustanovi i nije im savetovana ORL kontrola i pra enje. Oni su dolazili na pregled, u najve em broju slu ajeva, jer su roditelji primetili da dete slabije uje, a u manjem broju slu ajeva, zbog ponavljanih upala srednjeg uva.

U ispitivanje su isklju ivo uzimana deca sa obostranim sekretornim otitisom zbog objektivnije i lakše obrade podataka, iako se u retkim slu ajevima nailazilo na jednostrani sekret u srednjem uvu. Nije bilo zna ajnih razlika izme u grupe K i R u odnosu na uzrast na po etku ispitivanja, pol, zastupljenost i bilateralnost procesa, dok se grupa N razlikovala jedino po uzrastu u vremenu prvog javljanja.

Važno je napomenuti da je kod jednog broja dece iz grupe K i grupe N u jednom momentu u toku planiranog višegodišnjeg pra enja, a na osnovu procene težine stanja i mogu ih komplikacija, bilo neophodno izvršiti inserciju ventilacionih cev ica sa prose nom funkcionalnoš u od 6-12 meseci. Za to vreme, ta deca su bila samo medicinski pra ena i ponovo su vra ena u statisti ko pra enje tek nakon ispadanja ili odstranjivanja ventilacionih cev ica, kada je bilo mogu e uraditi i timpanometriju, kao jedno od najvažnijih obeležja posmatranja.

Nakon završenog ispitivanja i merenja obeležja posmatranja za svakog ispitanika u punom planiranom obimu, pristupilo se statisti koj obradi podataka, koja je dala zanimljive odgovore u odnosu na postavljene ciljeve istraživanja. Najvažniji zaklju ak, koji se može izvu i

sa velikom statističkom značajnošću, je da postoji značajna razlika između grupa K i R sa jedne strane i grupe N sa druge strane. U poređenju i rezultate audioloških nalaza u sve tri grupe dece sa urološnim rascepom nepca na kraju istraživanja, može se bez ikakve sumnje zaključiti da su oni najlošiji u grupi N, odnosno kod dece koja nisu od rođenja bila uključena u redovne kontrole i lečenje od strane otorinolaringologa. U grupi N je 57% dece sa pragom sluha od 40-50 dB prema 39% u grupi K i 19% u grupi R.

Naime, ispitanici iz grupe N koji su se javili na ORL kontrolu kasno, u uzrastu od 3-7. godine, imaju značajno veći broj komplikacija. Incidenca otoloških sekvela i komplikacija, kao i stanje sluha kod grupe dece nakon palatoplastike, a nelečene od strane otorinolaringologa (grupa N), a u odnosu na grupu dece sa rascepom nepca redovno praćene i lečene od strane otorinolaringologa (grupe K+R) je značajno veća. Ukupan broj otoloških sekvela i komplikacija u grupi N je 21% prema 10% u grupi K+R.

Takođe je utvrđeno da ne postoji statistička značajnost u incidenci pojave sekreta u srednjem uvu u zavisnosti od vrste rascepa, kao i da rana insercija ventilacionih cevica ne doprinosi sprežavanju pojave recidiva i dugotrajnosti oboljenja, kao ni manjem procentu razvoja komplikacija.

Sa druge strane rana insercija ventilacionih cevica sa statističkom značajnošću ukazuje na bolji razvoj pneumatizacije mastoida kod te dece. Rana insercija ventilacionih cevica kod dece sa urološnim rascepom nepca dovodi do bolje pneumatizacije mastoida u kasnijem periodu u odnosu na decu lečenu konzervativnim metodama. Nakon završenog ispitivanja normalan nalaz pneumatizacije u grupi R je 43% prema 33% u grupi K i 11% u grupi N.

Primenom linearne korelacije ustanovljena je visoka statistički značajna pozitivna korelacija (K: $r=0,5518$; R: $0,6407$) između otomikroskopskog nalaza i pneumatizacije mastoida u grupama K i R. Što su promene na bubnoj opni teže, po ev od zamunene bubne opne sa timpanosklerotičnim plakovima, preko hroničnog adhezivnog ili mezotimpanalnog otitisa do holesteatoma, dominira pneumatizacija tipa Ps i Pr. Takođe je primenom linearne korelacije ustanovljena je i visoka statistički značajna pozitivna povezanost (K: $r=0,6641$; R: $0,6334$) težine komplikacije i stepena pneumatizacije mastoida u grupama K i R. Ukoliko su komplikacije ozbiljnije kao hronični otitis ili holesteatom, dominiran pneumatizacija tipa Pr.

Sumiraju i ukupno sve rezultate može se zaključiti da je od izvanredne važnosti uključivanje otorinolaringologa u lečenje i praćenje od samog rođenja dece sa urođenim rascepom nepca i da je prevencija SOM-a, koja se pre svega ogleda u ranom otkrivanju, a potom i u optimalnom lečenju, od neprocenjivog značaja u toku i prognozi ovog oboljenja.

C) Uporedna analiza doktorske studije sa rezultatima iz literature

Kada govorimo o hroničnom sekretornom otitisu kod dece sa urođenim rascepom nepca, neslaganja između autora su primetna. Jedino oko čega se svi autori slažu je da je pojava SOMa kod dece sa urođenim rascepom nepca gotovo univerzalna i u zavisnosti od autora incidenca se kreće od 85-97% (*Rynnel i sar. 1992. i Grant i sar. 1988.*), što je u skladu sa rezultatima doktorske disertacije od 94,6% timpanometrijskog nalaza B kod 184 ispitanika uzetih u analizu. Takođe, opšte je prihvaćeno mišljenje da je rešavanje ovog oboljenja znatno teže nego kod normalne populacije. Međutim, nema doktrinarnog pristupa ovom oboljenju i postoje brojna razmišljanja u naletu lečenja, a u zavisnosti od uzrasta obolelih, stadijuma oboljenja i kliničko-audiološkog nalaza.

Savremeni stavovi ukazuju da je palatoplastiku potrebno uraditi između 6. i 12. meseca života (*Nunn i sar. 1995*), u zavisnosti od vrste rascepa, a pod **ranom insercijom** ventilacionih cevi podrazumeva se ugradnja istih pre ili prilikom izvođenja palatoplastike (*Parri i sar. 1991*).

Iako objektivni parametri (timpanometrija) nedvosmisleno ukazuju na gotovo obavezno prisustvo sekreta u srednjem uhu kod dece sa rascepom nepca, nalet rešavanja ovog problema, autori u svetu, isto vide na potpuno oprečan način. Grupa autora (*Parri, 1991; Lokman, 1992; Quant, 1976.*) smatra da je neophodno uraditi ranu rutinsku ugradnju ventilacionih cevi u svim slučajevima urođenog rascepa nepca, druga grupa ističe u prvi plan konzervativni tretman (*Robson, 1992; Sheahan, 2002; Maneshwar, 2002.*), dok treća grupacija čak savetuje ranu jednostranu inserciju ventilacione cevi u cilju omogućavanja boljeg sluha, a time i razvoja govora (*Robinson PJ, 1992.*).

Radovi na ovu temu su relativno retki u stručnoj literaturi i u većini objavljenih radova, nedostaje naučno-metodološka procena vrednosti predloženih metoda lečenja, uz nedovoljno dug period praćenja pacijenata. Argumenti autora koji predlažu ranu rutinsku inserciju ventilacionih

cevi su prevencija komplikacija hroničnog sekretornog otitisa i omogućavaju pravilnog razvoja govora i pneumatizacije mastoida, dok pobornici konzervativnog tretmana smatraju da sama insercija ventilacionih cevi u prvim mesecima života, a naročito, eventualne neophodne reinsercije zbog recidiva oboljenja, mogu značajno oštetiti bubnu opnu ili dati druge probleme, a da komplikacije sekretornog otitisa, mogu da se razviju, nezavisno od rane insercije ventilacionih cevi i da su više u vezi sa pato-anatomskim supstratom rascjepa nepca..

Imaju i u vidu da insercija ventilacionih cevi nije bezazlena metoda i da sa sobom nosi određene rizike i komplikacije (*Sheahan i sar. 2002*), objektivna procena efekta rane rutinske ugradnje ventilacionih cevi kod dece sa urođenim rascjepom nepca, doprinela je pravilnijem tretmanu ovog oboljenja.

Nakon analize rezultata dobijenih višegodišnjim praćenjem tri grupe pacijenata, bilo je moguće izvući korisne zaključke sa praktičnom primenom u svakodnevnoj praksi. Zbog nesumnjive činjenice da deca sa urođenim rascjepom nepca imaju u visokom procentu otološki problem u vidu hroničnog sekretornog otitisa, nije potrebno čekati da se pojavi simptomatologija, već je neophodno redovno pratiti tu decu od strane otorinolaringologa od samog rođenja.

Takođe, ova deca su direktan dokaz da je osnovni etiološki faktor u nastajanju SOMa poremećena ventilacija srednjeg uva. Kod njih je funkcionalna opstrukcija Eustahijeve tube opisana kao rezultat anatomskih i fizioloških varijacija mišića zateza mekog nepca (*m. Tensor veli palatini*). Pokazano je da je funkcija Eustahijeve tube obično nekompletna nakon korekcije rascjepa mekog nepca, što objašnjava produžene epizode SOMa kod većine ovih pacijenata (*Robinson PJ i sar. 1992*). Sando i Takashi u svojim istraživanjima (*1990. i 1994.*) navode da je deformitet hrskavice Eustahijeve tube jedan od najvažnijih razloga za tubarnu disfunkciju i samim tim za nastajanje sekretornog otitisa. *Finkelstein i sar.* su (*1990.*) takođe istraživali značajnu ulogu u otvaranju Eustahijeve tube i došli su do zaključka da *m. Levator veli palatini* nema značajnu ulogu u otvaranju Eustahijeve tube i da je bitan samo mišić velofaringealne valvule. Dobro je poznato da je kod rascjepa mišića mekog nepca tubarna funkcija gotovo neupotrebljiva, pa čak i više godina nakon palatoplastike, pa je visoka incidenca pojave SOMa i dugotrajnost ovog procesa kod dece sa rascjepom nepca, logična i upozorava da se otološkom aspektu ovog složenog problema mora pristupiti sa maksimalnom ozbiljnošću (*Tasake, 1990.*). *Smith* navodi da je incidenca oporavka funkcije Eustahijeve tube nakon palatoplastike između 40 i 86%.

Upravo zbog ovog razloga iznenađujuće saznanje da u medicinskom pristupu ovom problemu stavovi nisu usaglašeni i da nema doktrinarnog pristupa. U velikom broju zemalja razvijenog sveta postignut je značajan napredak formiranjem timova i posebnih odeljenja za rascepe nepca u čiji sastav je obavezno uključen otorinolaringolog (*Lokman, 1992.*), dok je u ostalom delu sveta otološki problem u drugom ili trećem planu i još uvek nema multidisciplinarnog pristupa u celosti. Ipak i dalje je najviše nedoumica i neslaganja oko pravog vremena za inserciju ventilacionih cevi. Puno autora, naročito iz SAD i EU (*Gosain, 1996; Grant, 1988; Parri, 1991. i dr.*) navode da se zalažu za ranu rutinsku inserciju ventilacionih cevi prilikom palatoplastike, imaju i u vidu da je SOM udružen sa srednjim do lakim oštećenjem sluha i mogu im brojnim komplikacijama, te obično preporučuju ugradnju ventilacionih cevi prilikom palatoplastike, da bi obezbedili normalnu aeraciju uva i normalan sluh (*Vartiainen, 1992*). Sa druge strane, nije mali broj autora (*Moller, 1981; Robson, 1992; Sheahan, 2002; Maheswar, 2002*) koji su za nešto konzervativniji tretman i slažu se da je neophodno uključivanje otorinolaringologa od samog početka u tim za rascepe nepca, ali inserciju ventilacionih cevi odlažu, dok ne procene da je zaista neophodna. Neke retrospektivne studije kod dece tretirane ventilacionim cevicama pokazuju čak veoma loše otološke rezultate u smislu ožiljaka na membrani timpani, atelektaze, perforacije bubne opne ili razvoja hroničnog otitisa (*Sheahan, 2002; Robson, 2003.*). Sheahan i sar. u jednoj od retkih velikih i obimnih objavljenih studija, u kojoj su pratili razvoj SOMa kod dece sa rascepom nepca, sa prosečnim trajanjem od 7 godina, došli su do veoma korisnih zaključaka. Oni navode da razumeju oprez kod mnogih autora koji se zalažu za ranu inserciju ventilacionih cevi kod dece sa rascepom nepca, ali svojim rezultatima pružaju dokaze da insercija ventilacionih cevi ne prevenira progresiju hroničnog otitisa, naprotiv, dolazi do porasta otoloških komplikacija, kao što su fokalna atrofija membrane timpani, timpanoskleroza, perforacija, pa čak i holesteatom. Do porasta ovih komplikacija naročito dolazi pri upotrebi Good-ovih T-tuba za dugotrajnu ventilaciju. Takođe, navode se radovi Hubbarda i sar. (1983.) koji su u dugogodišnjoj studiji, upoređujući i nalaze kod dece sa rascepom nepca kojima je izvršena rana insercija ventilacionih cevi i dece koja su ostale konzervativno u prvim godinama života, došli do zaključaka da nema značajne razlike u razvoju govora, inteligencije i ponašanja između ove dve grupe. Do gotovo istovetnih nalaza dolazi i Paradise (2001.) u studiji u kojoj je uključeno 402 dece. Rezultati do kojih su došli *Sheahan, Hubbard i Paradise* u svojim studijama, a pre svega razvoj

komplikacija u vidu atrofije bubne opne, hroni nog otitisa i holesteatoma, stanja sluha i izgleda bubne opne, su veoma blizu rezultatima u ovoj doktorskoj disertaciji i studiji.

Spontana rezolucija SOMa nepoznatog trajanja kod dece bez rascepa nepca u nekim metaanalizama (*Rosenfeld i Kay, 2003*) prikazana je kod 26% dece nakon 6 meseci, odnosno 33% nakon godinu dana konzervativnog le enja. Kod dece sa uro enim rascepom nepca, pre svega zbog razli itosti patohistoloških promena, mogu e je o ekivati spontanu rezoluciju, ali znatno sporije. U stvari, *Robinson i sar. (1992.)* našli su da se sekret u srednjem uvu održava 3 godine nakon operacije rascepa nepca u više od 70% slu ajeva, što je u skladu sa našim rezultatima, koji pokazuju da je nakon 5 godina sekret prisutan u nešto manje od 60% slu ajeva. Grupa finskih autora, u izvanrednoj prospektivnoj studiji (*Valtonen i sar. 2005.*) prikazali su klini ke, audiološke i radiološke rezultate, dobijene višegodišnjim pra enjem dece sa uro enim rascepom nepca, upore uju i sa grupom dece sa SOM-om i ugra enim ventilacionim cev icama, ali bez rascepa nepca. Njihov nalaz prisustva sekreta kod 98% ispitivane dece sa uro enim rascepom nepca je vrlo sli an nalazu disertacije. Njihovi nalazi komplikacija u grupi dece sa rascepom nepca su relativno sli nim istraživanju u doktorskoj disertaciji, pa navode da su u 61% naišli na atrofiju bubne opne na kraju istraživanja, dok je u disertaciji taj procenat 44%. Notirali su nekoliko slu ajeva holesteatoma, što je tako e u skladu sa nalazima u disertaciji od 6 (3,2%) slu ajeva ,ali nije sa nalazima *Domingueza i Harkera (1988.)* koji navode u estalost od 9,2% razvoja holesteatoma kod dece sa rascepom nepca. Što se ti e razvoja pneumatizacije mastoida, navodi se podatak da pneumatizacija mastoida najviše zavisi od regresije embrionalnog mezenhima i taj proces po inje na kraju fetalnog perioda. *Valtonen i sar.* pretpostavljaju da ugradnja ventilacionih cev ica doprinosi boljem razvoju pneumatizacije mastoida, jer su obe ispitivane grupe bile sa ugra enim cev icama, te nisu imali relevantne uporedne faktore, ali se iz ove doktorske disertacije jasno vidi da je pneumatizacija znatno bolja u grupi R dece sa rano ugra enim ventilacionim cev icama. Ovo je *Robinson (1993.)* dokazao na interesantan na in u svojoj studiji, kada je grupi od 22 pacijenta sa SOM-om ugra ivao ventilacionu cev icu u jedno uvo u prvoj godini života, te je u etvrtoj godini ustanovljen statisti ki zna ajno bolji razvoj mastoidnih elija na strani na kojoj je bila ugra ena ventilaciona cev ica kod 19 od 22 pacijenata.

Što se ti e sluha, ve ina autora se slaže da je ošte enje sluha izme u lakog i srednjeg, pa iako ve ini onih koji se zalažu za ranu inserciju ventilacionih cev ica sluh i razvoj govora

ine glavne indikacije za hiruršku intervenciju, sve je više autora koji dokazuju da prisustvo sekreta u srednjem uvu nema značajan negativan efekat na razvoj govora i drugih kognitivnih sposobnosti i zalažu se za redovno praćenje pacijenata i ugradnju ventilacionih cevi u nos, samo kada bude neophodno (Sheahan, 2002; Robson, 1992). Maheshwar i sar. (2002.) čak propagiraju korišćenje slušnih amplifikatora, čak i da dođe do rezolucije SOMa, ali na žalost ne navode cenu ovakvog postupka, kao ni otološke i audiološke rezultate.

Zaključak na kraju ovog višegodišnjeg ispitivanja u doktorskoj studiji je bliži autorima kao što su Sheahan, Paradise, Hubbard i dr. koji kažu da nije neophodno vršiti ranu inserciju ventilacionih cevi u nos prilikom palatoplastike, ali je obavezno zauzeti aktivan stav u lečenju ovog oboljenja, imaju u vidu složenost etiopatogenetskih faktora kod dece sa rascepom nepca i obavezno izvršiti ugradnju ventilacionih cevi kada se na osnovu kliničkih simptoma proceni da je neophodno, bez obzira na uzrast. Sa aktivnim pristupom ovom oboljenju, audiološki i otološki rezultati kod dece sa rascepom nepca, ne bi smeli da se razlikuju od onih kod SOMa kod dece bez rascepa nepca (Sheahan, 2002; Maheswar, 2002.). Aktivni pristup podrazumeva, pre svega, uključivanje otorinolaringologa u tim za rascepe nepca i praćenje pacijenta od rođenja pa sve dok je neophodno i bude sigurno da je otološka opasnost prošla, i pri tome sve neophodne hirurške i konzervativne postupke u optimalnom vremenu po pacijenta (Zargi, 1988.).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Vladan Šubarević, Nenad Arsović, Radoje Simić, Katarina Stanković. »**Importance of early ventilation tubes insertion in chronic otitis media with effusion in children with congenital cleft palate**« - Vojnosanitetski pregled in press (ID 11337, recenzovan i prihvaćen za štampu 14.07.2016.)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Značaj prevencije sekretornog otitisa kod dece sa urogenim rascepom nepca**“ Prim. dr Vladana Šubarevića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju problematike hroničnog sekretornog otitisa kod dece sa urogenim rascepom nepca. Analizirajući studiju koja je sprovedena u okviru ove doktorske disertacije može se zaključiti da se ne može se naći sličan primer u literaturi na ovu temu. Većina objavljenih studija na temu sekretornog otitisa kod dece sa rascepom nepca su

retrospektivne ili revijalne sa sumarnom analizom rezultata različitih autora i ne može se naći nijedan primer slične prospektivne studije, koja je neprekidno trajala punih 10 godina.

Nakon statističke analize i validacije svih dobijenih rezultata merenja sa potpunom sigurnošću u se može ista i veliki značaj prevencije sekretornog otitisa kod dece sa rascepom nepca, koji se pre svega ogleda u ranom otkrivanju ovog oboljenja, redovnom praćenju i optimalnom lečenju u multidisciplinarnom timu. Ova studija i doktorska disertacija bi mogle značajno da doprinesu formiranju doktrinarnog i protokolarnog pristupa ovom problemu.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, a imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Prim. dr Vladana Šubarevića i odobri javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 28.07.2016.

Članovi komisije:

Prof. dr Predrag Stanković

Doc. dr Radoje Simić

Prof. dr Srboljub Stošić

Mentor:

Prof. dr Nenad Arsović

Komentor:

Prof. dr Sandra Grujić i Šipeti
