

**НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници Научног већа Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 01.12.2016. године, број 5940/8, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Процена успешности хируршких метода у лечењу гастросхизе“ кандидата др Весне Милојковић Мариновић, запослене у Клиници за дечију хирургију, Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“ у Новом Београду. Ментор је Проф Др Жељко Миковић и Коментор Проф Др Марија Лукач.

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Чланови комисије:

Проф. Др Зоран Крстић, Универзитет у Београду, Медицински факултет

Проф. Др Сања Синђић Антуновић, Универзитет у Београду, Медицински факултет

Доц. Др Ђорђе Савић, Универзитет у Београду, Медицински факултет

Доц. Др Даница Јовановић, Универзитет у Београду, Медицински факултет

Проф. Др Радојица Јокић, Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторке дисертације

После увида у завршену докторску дисертацију под насловом: **„Процена успешности хируршких метода у лечењу гастросхизе“** кандидата Др Весне А. Милојковић Мариновић, у својству чланова Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације

мишљења смо да испуњава задате циљеве истраживања.

Докторска дисертација **“Процена успешности хируршких метода у лечењу гастросхизе”** Др Весне А Милојковић Мариновић, написана је на 93 стране. Састоји се из следећих поглавља: увод, циљеви истраживања, материјал и методе истраживања, резултати истраживања, дискусија, закључци, литература. Дисертација је документована са 23 слике, 8 табела и 2 графикана. Литература садржи 138 референци.

У поглављу Увод, аутор концизно износи дефиницију конгениталне аномалије гастросхизе, са освртом на ембриологију и етиологију, инциденцију, клиничку слику, удружене аномалије, пренаталну дијагнозу, постнатални третман, хируршко лечење и постоперативне компликације. Поглавље увод се састоји од девет потпоглавља, кроз која се обрађују и постоперативне компликације примене две различите хируршке технике у лечењу гастросхизе.

Циљеви овог истраживања су јасно дефинисани уз одређивање оцено ефикасности хируршког лечења болесника са гастросхизом, применом две хируршке технике: примарно репонирање евисцерираних органа уз фасцијално затварање дефекта у општој анестезији, или примена силастичне вреће.

У поглављу Материјал и методе истраживања, приказан је дизајн спроведене ретроспективне кохортне студије компарације исхода примене две технике: примарно фасцијално затварање дефекта, или примена силастичне вреће са силастичним прстеном у лечењу гастросхизе. Поглавље Материјал и методе истраживања се састоји из четири потпоглавља: 1. узорак, тип студије, извор података истраживања; 2. методе хируршког лечења и формирање кохорти; 3. варијабле; 4. статистичка анализа.

У овој ретроспективној студији популацију болесника са гастросхизом чине 65 испитаника који су лечени у Институту за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, од 2001.-2015.г. На основу јасно постављених инклузионих и ексклузионих критеријума студије, учињена је селекција испитаника. У студијском узорку су била 54 испитаника: у силастичној кохорти (СКГ) 21, у хируршкој кохорти (ХКГ) 33 испитаника. Јасно су прецизирани исходи примене различитих приступа и техника лечења.

У статистичкој обради података дескриптивна статистика је генерисана за све варијабле у студији, укључујући средњу вредност и стандардну девијацију за континуиране варијабле са нормалном дистрибуцијом, а релативне фреквенце за

категоричке варијабле. Оцена учесталости компликација и смртог исхода дата је у виду 95% интервала поверења (95% CI). Методама статистичког закључивања је анализирана статистичка значајност разлика. Подаци се сматрају статистички значајним уколико је $p < 0.05$. За процену повезаности хируршких техника са исходом компликације употребљен је атрибутиван, апсолутни ризик (АР) и релативан ризик (РР). Резултати су презентовани текстуално, табеларно и графички.

У поглављу Резултати истраживања добијени подаци о праћеним параметрима су обрађени према методологији и захтевима статистичких метода. Поглавље Резултати истраживања се састоји од пет потпоглавља: 1. компарација демографских карактеристика испитаника, 2. компарација исхода примене различитих хируршких техника у лечењу гастросхизе, 3. оцена учесталости компликација и смртог исхода, 4. процена повезаности хируршких техника са смртним исходима и компликацијама и 5. оцена ефикасности хируршког лечења гастросхизе. Резултати истраживања су презентовани кроз 7 табела и 2 графика на систематизован, адекватан и прегледан начин. Доказана је статистички значајно краћа примена механичке вентилације у кохорти силастичне вреће, као и статистичка значајност разлике настанка компликације некротизирајућег ентероколитиса (НЕК) у силастичној кохорти.

У поглављу Дискусија, аутор кроз научни приступ и клиничко искуство анализира проблематику дефинисану циљем истраживања која је обрађена кроз резултате. Осврћући се на ставове из литературе употпуњује податке о примени две технике у лечењу гастросхизе, са нарочитим освртом на истраживање исхода примене две различите технике и приступа, а уз критичну процену актуелних метода лечења. Свеукупно, кроз дискусију и поређење са литературним подацима, кандидат јасно истиче могућности и оправданост примене две различите хируршке технике лечења из чега проистичу једино прихватљиви закључци.

Поглавље Закључци написано је на две стране. Концизно аутор доноси закључак о обрађиваној теми. На основу својих резултата, овим истраживањем указује се на значај оптималног избора болесника за одређену врсту оперативне технике, а избор технике лечења зависи од патолошког супстрата. Такође, истиче се значај мониторинга интраперитонеалног притиска (ИПП), што може бити циљ будућих истраживања. Директним поређењем исхода примене две технике у лечењу гастросхизе, преко апсолутног и релативног ризика учесталости компликација и смртог исхода, дата је оцена ефикасности хируршког лечења у популацији деце оперисане од гастросхизе.

Ефикасност примене две технике у лечењу гастросхизе је једнака, али се хируршке технике разликују по учесталости компликација. Некротизирајући ентероколитис (НЕК) је водећи фактор морбидитета и морталитета у силастичној кохорти. Апсолутни ризик учесталости компликација и смртог исхода за обе групе комбиновано не прелази 20% у популацији деце оперисане од гастросхизе.

У поглављу Литература цитирано је 138 савремених светских публикација које се баве проблематиком испитиване теме.

Б) Кратак опис постигнутих резултата

Сprovedено истраживање обухвата савремени приступ проблему лечења посматране популације уз дефинисање обрађених параметара на адекватан начин. Методологија је спроведена у односу на задат циљ, уз могућност поновне провере и извођења даљих истраживања. Резултати истраживања у потпуности корелирају са захтевима из методологије уз јасну и прегледну презентацију кроз табеле, графиконе и текстуалне коментаре. Студија је по типу клиничка кохортна, ретроспективног карактера. Закључци произилазе из сопственог истраживања аутора и у сагласности су са подацима из светске литературе.

В) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Директном компарацијом исхода рутинске употребе силастичне вреће са силастичним прстеном и методе примарног репонирања евисцериране висцере и фасцијално затварање дефекта у општој анестезији, анализирана је успешност лечења болесника са гастросхизом у Институту за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, у периоду од 2002.-2015.године.

У периоду посматрања популацију гастросхизе је чинило 65 испитаника. У овом истраживању извршена је селекција испитаника у циљу добијања хомогеног узорка истраживања, а ради адекватне интерпретације исхода примене две различите хируршке технике.

Селекција је остварена постављањем јасних инклузионих и ексклузионих критеријума. На основу ексклузиог критеријума студија се не односи на компликовану форму гастросхизе. На висок степен морбидитета и морталитета који одликује компликовану форму гастросхизе указала су и истраживања Емил и сарадника (134).

Молик компликовану форму гастросхизе дефинише као удруженост гастросхизе са бар једним ин утеро насталим интестиналним патолошким стањем као што су: компликована атрезија (мултипле атрезије танког и дебелог црева; агенезија танког црева и колона), исхемија, некроза, перфорација, волвулус црева (13).

Ово истраживање се није односило на 1 (1/65) испитаника са најтежом формом компликоване гастросхизе, ванишинг (агенезија средњег црева) и на 10 (10/65) испитаника са исхемијом, стенозом, некрозом, перфорацијом црева, желуца, насталих ин утеро. Хируршко лечење најтежих форми компликованих гастросхиза праћено је високом стопом учесталости смртног исхода и нема статистичке значајности разлике у примени стратегије примарног или примарно одложеног (етапног) лечења (134).

У овом истраживању стопа учесталости интестиналне атрезије у популацији гастросхиза је 7.7% (5/65), што је у складу са резултатима у литератури (4-18%) (131).

У студијском узорку код 61% (33/54) испитаника се применила техника примарно репонирање евисцериране висцере и фасцијално затварање дефекта, а код 39% (21/54) испитаника се применила силастична врећа са силастичним прстеном.

Статистичка значајност разлике постигнута је према примени механичке вентилације ($p = 0.004$) чија је примена статистички значајно краћа у силастичној кохорти гастросхизе (СКГ). Ова статистичка значајност разлике условљена је тиме да иницијална примена силастичне вреће са силастичним прстеном не захтева ендотрахеалну интубацију; захтева минималну седацију и аналгезију (парацетамол). Многе студије су показале супериорност примене силастичне вреће са силастичним прстеном у односу на примарно хируршко фасцијално затварање дефекта, управо на краћој примени механичке вентилације и превенцији настанка плућне баротрауме, ранијем успостављању ентералне исхране (73, 78, 79).

У многим истраживањима сепса се наводи као водећи фактор морбидитета и морталитета. У овом истраживању стопа учесталости сепсе у студијском узорку је 42.5% (23/54). У хируршкој кохорти гастросхиза (ХКГ) стопа учесталости сепсе је 48% (16/33) а у СКГ 33% (7/21); без статистичке значајности разлике ($p = 0.398$).

Пастор у свом истраживању наводи стопу учесталости сепсе од 26% у кохорти силастичне вреће и 22% у кохорти примарно фасцијално затварање (75).

Егинк наводи сепсу као најчешћу екстраинтестиналну компликацију лечења гастросхизе. У његовом истраживању стопа учесталости сепсе је 21% (131).

Шмидт и сарадници износе податак да је стопа учесталости сепсе 43% у кохорти силастичног силоа и 54% у кохорти примарно фасцијално затварање (135)

У овом истраживању запажа се да је примена ТПН била дужа у хируршкој кохорти [12 (3-86) vs 11 (0-56) дана], у односу на силастичну кохорту, али без статистичке значајности разлике ($p = 0.439$).

У свом раду Пастор наводи краћу примену ТПН у хируршкој кохорти испитаника (33 ± 27 vs 38.8

± 33) (75). Шмидт такође наводи краћу примену ТПН у хируршкој кохорти (25.7 ± 3.4 вс 31 ± 6.2) (135).

Дужина примене ТПН условљена је временом успостављања пуног ентералног уноса. У ХКГ је касније успостављен пун ентерални унос, дужа је примена ТПН, присутна је већа стопа учесталости сепсе и дужа хоспитализација у Одељењу интензивне неге и терапије, али без статистичке значајности разлике.

У овом истраживању исхода примене две различите технике, уочено је да је учесталост настанка НЕК-а статистички значајно чешћа компликација код испитаника СКГ. Стопа учесталости компликације НЕК је 24% (5/21) код испитаника СКГ, а НЕК није евидентиран код испитаника у ХКГ. Апсолутни ризик настанка компликације НЕК у студијском узорку је 24% и повезан је са техником примене силастичне вреће (у популацији АР је 11-45%). Ризик настанка НЕК-а је 1.31 пута већи у СКГ, у односу на ХКГ, са 95% интервалом поверења (RR 1.31, 95% CI: 1.03-1.52, **p = 0.006**).

Ли и сарадници, публикују да начин порођаја, приступ при затварању гастросхизног дефекта, телесна маса и гестациона старост, присуство интестиналне атрезије, нису у корелацији са преживљавањем болесника са гастросхизмом. Развој НЕК-а, присуство компликоване форме гастросхизе, као и начин затварања дефекта, повезани су са повећањем ризика морталитета у популацији гастросхизе (117).

Овим истраживањем је доказано да не постоји статистичка значајност разлике, а према варијабли реинтервенције (карактеристика гастросхизе и интервенције) у студијском узорку гастросхизе (ХКГ 24% вс 24%СКГ). Ово нам показује на високу стопу коморбидитета која прати гастросхизу и на високе трошкове лечења.

Већи проценат поновљених релапаротомија (од 2-5) у СКГ [19% (4/21) вс 9% (3/33)], у односу на ХКГ, упућује и на увећање трошкова лечења СКГ. Ова тврдња нема статистичку значајност разлике ($p = 0.915$). Пастор у свом истраживању наводи 6 реинтервенције код 1 болесника у кохорти силастичне вреће, због масивне исхемије и перфорације танког и дебелог црева, а након насталог НЕК-а. То је условило настанак синдрома ултракратког црева. У кохорти примарно фасцијално затварање. Пастор наводи код 1 болесника 5 реинтервенција због масивне исхемије танког црева (>50%) након примене методе примарно фасцијално затварање дефекта и развијеног компартмент синдрома (75).

Егин наводи да су све компликоване гастросхизе иницијално лечене применом силастичне вреће; 50% болесника је захтевало реинтервенцију у групи силастичне вреће, а 19% у групи примарно хируршко фасцијално затварање дефекта; 25% болесника је захтевало ревизију положаја

силастичне вреће (131).

Истраживање Карне Мурти и сарадника, потврђује већу учесталост компликације НЕК-а у групи болесника лечених силастичном врећом [RR 1.99, 95% CI: (1.71–2.32)]. Није евидентиран компартмент синдром у овој мултицентричној кохортној студији (129).

У току примене силастичне вреће са силастичним прстеном, Рукман и сарадници су публиковали два случаја болесника са исхемичним компликацијама. У трећем дану после апликације силастичне вреће наступила је исхемија, која је условила неопходност ресекције и настанак синдрома кратког црева (137).

Лобо и сарадници, у свом истраживању указују на неколико проблема који су били присутни у силастичној групи: 15% (4/27) испитаника је захтевало промену положаја силастичне кесе; 44% (12/27) иницијалну инцизију фасцијалног дефекта; 3/27 испитаника је развило исхемичне компликације због цревне васкуларне инсуфицијенције на нивоу трбушног зида. Ове специфичне техничке компликације које воде до погоршања цревне хипоксије и развоја НЕК-а, показују на неопходност израде проспективне рандомизоване студије која би обезбедила критеријум избора, јасну индикацију употребе силастичне вреће (17).

Овим истраживањем се потврђује да је примарно одложено затварање дефекта повезано са већим ризиком настанка НЕК-а, а независно од карактеристика болесника. Такође, резултат овог истраживања сугерише да болесници оперисани примарним репонирањем евисцериране висцере и фасцијалним затварањем дефекта могу имати боље исходе, јер су избегли ризик настанка НЕК-а.

Избор да ли хитна хируршка интервенција, или постављање силастичне вреће са силастичним прстеном без анестезије, одређено је у већини случајева слободом одлучивања хирурга и представља његов пристрасни избор (121). Овакав резултат подржава сумњу, али не доказује, да је постојала хетерогеност међу хирурзима који су учествовали у лечењу ових болесника. Овим се може указати на значај оптималног избора болесника за одређену врсту оперативне технике.

У овом истраживању учесталост смртог исхода је била нешто већа у СКГ (9%) у односу на ХКГ (6%), али без статистичке значајности разлике (RR 1.04, 95% CI: 0.88-1.22, $p = 0.638$)

Савремени хируршки приступ у лечењу гастросхизе, праћен технолошким иновацијама и развојем неонаталне интензивне неге и терапије, допринео је значајном смањењу стопе морбидитета и морталитета. Према подацима из литературе стопа учесталости смртог исхода је 5-10% (45).

Оцена ефикасности хируршког лечења гастросхизе, у овом истраживању је приказана преко апсолутног (AP) ризика учесталости компликација и смртог исхода за обе групе комбиновано уз

95% интервал поверења. У студијском узорку апсолутни ризик (АР), компликације илеус је 9% (у популацији 4-20%), НЕК-а 9% (у популацији 4-20%), компартмент синдрома 4% (у популацији 1-12%) и смртог исхода је 7% (популација 3-18%) уз 95% интервал поверења.

Узимајући у обзир горњу границу интервала поверења, стопе учесталости компликација и смртог исхода, не прелазе 20% у популацији деце оперисане од гастросхизе. Може се закључити да је учесталост компликација средње висока, а што је у складу са подацима из литературе (138).

Г) Објављени радови који чине део докторске дисертације

Резултати рада на изради докторске дисертације су и публиковани радови под називом:

1. **Marinovic VM**, Lukac M, Mikovic Z, Grujic B, Stojanovic A, Sabbagh D, Samardžija G. Gastroschisis with gastric perforation and jejunal stenosis; a rare association of anomalies. Ann Ital Chir 2016; 87:263-7.

2. **Marinovic VM**, Lukac M, Mikovic Z, Grujic B, Milickovic M, Samardžija G, Stojanovic A, Sabbagh D. Outcome differences between simple and complex gastroschisis. Accepted July 2016 in Annali Italiani di chirurgia. pii: S0003469X16025926. [Epub ahead of print]

Д) Закључак (образложење научног доприноса)

Директном компарацијом рутинске употребе силастичне вреће са прстеном, без анестезије и традиционално примарно репонирање евисцерираних органа уз фасцијално затварање дефекта у општој анестезији, анализирана је успешност лечења болесника са гастросхизом. То ће аутору докторске дисертације у будућем раду допринети у избору оптималне методе у лечењу гастросхизе, смањењу учесталости хируршких компликација, значајном повећању стопе преживљавања, скраћењу дужине хоспитализације и смањењу трошкова лечења ове тешке конгениталне аномалије.

У овом истраживању узорак је мали, па само истраживање нема велику статистичку снагу. Величина узорка је одређена тиме да је гастросхиза ретка конгенитална болест са инциденцијом 4-5:10000 (1). Међутим и друге студије публиковане у високо ранжираним часописима имају сличну величину узорка (121). Само истраживање и поред тога што нема велику статистичку снагу, заједно са другим малим студијама са истим циљем, потенцијално може бити укључено у будући системски преглед са метаанализом, чиме се повећава статистичка снага истраживања. То би представљало значајан научни допринос у овом подручју неонаталне хирургије.

Мишљења смо да тема докторске дисертације др Весне Милојковић Мариновић, даје оригинални

допринос у лечењу деце са гастросхизом. Ова докторска дисертација на систематизован, статистички обрађен начин, научно заснован закључак, представља јединствен рад у домаћој литератури. Др Весна Милојковић Мариновић је испунила задате циљеве истраживања. Примењена методологија и обрађени резултати су довели до клинички релевантних закључака. Дисертација је поткрепљена сликама и резултати су графички приказни. Предлажемо да се прихвати завршена докторска дисертација и упути на даљи поступак.

На основу свега наведеног и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Весне Милојковић Мариновић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 16.12.2016.

Чланови комисије:

1. Проф. Др Зоран Крстић

2. Проф. Др Сања Синђић Антуновић

3. Доц. Др Ђорђе Савић

4. Доц. Др Даница Јовановић

5. Проф. Др Радојица Јокић

Ментор

Проф. Др Жељко Миковић

Коментор

Проф. Др Марија Лукач