

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ:

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено: 24.2.2022.		
Орг. јед.	Број	Прилог
18/4.	Образц - 2	1/22



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовано комисију: Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенат Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 25.06.2020. године

Број одлуке: 02/04-3.1334-31/20

Састав комисије:

- | | | |
|----------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| 1. проф. др Александар Симић | Ванредни професор | хирургија |
| Презиме и име | Звање | Научно поље и ужа научна област |
| Медицински факултет Универзитета у Београду | | предсједник |
| Установа у којој је запослен-а | | Функција у комисији |
| 2. проф. др Небојша Радовановић | Редовни професор | хирургија |
| Презиме и име | Звање | Научно поље и ужа научна област |
| Медицински факултет Универзитета у Београду | | члан |
| Установа у којој је запослен-а | | Функција у комисији |
| 3. проф. др Синиша Максимовић | Ванредни професор | хирургија |
| Презиме и име | Звање | Научно поље и ужа научна област |
| Медицински факултет Универзитета у Бања Луци | | члан |
| Установа у којој је запослен-а | | Функција у комисији |

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Име, име једног родитеља, презиме: Миливојевић (Вуко) Велибор

1. Датум рођења: 05 април 1976. године. Мјесто и држава рођења: Мостар, ФБиХ, БиХ

II.1 Основне студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Београд

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: медицина

Звање: доктор медицине

II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: Медицински факултет Универзитета у Бања Луци

Студијски програм: Биомедицинске науке

Број ЕЦТС до сада остварених:

Просјечна оцјена током студија:

Да ли кандидат испуњава услове?

ДА

НЕ

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРА

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера): Предраг Пешко је рођен 1955. год. у Боки, општина Зрењанин. Потиче из старе херцеговачке породице. Основну и средњу школу завршио је у Чапљини. Дипломирао је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 1980. год. Специјалистички испит из опште хирургије положио је са одликом 1986. год. Магистрирао је 1985. год., а докторирао 1992. године на тему " Дистрибуција лимфогених метастаза карцинома једњака и њен значај за радикалну хируршку интервенцију". Редовни је професор хирургије и продекан Медицинског факултета, Универзитета у Београду, од 2004.године. Из области хирургије једњака усавршавао се у Јапану, Енглеској, Русији, Седињеним Америчким Државама и Француској. Начелник је Центра за хирургију једњака Клинике за дигестивну хирургију - Прве хируршке клинике, Клиничког центра Србије од 1993. год. и уз професора Зорана Герзића творац је специјализоване хируршке школе познате у европским оквирима. Овај центар се данас по опсегу свог рада и резултатима сврстава међу водеће центре из области хирургије једњака у свијету. Професор Пешко је 12 година обављао функцију директора Института за болести дигестивног система и Прве хируршке клинике, Клиничког центра Србије. Предраг Пешко је допринео унапређењу хирургије једњака и желуца у Србији увођењем преко 30 савремених оперативних, ендоскопских и дијагностичких процедура. Предраг Пешко је члан уредништва међународних хируршких часописа Дигестиве Сургеру и Лангенбецкс Арцхивес оф Сургеру. Члан је Америчког колеца хирурга (ФАЦС), предсиједништва Међународног друштва за болести једњака (ИСДЕ), као и више других домаћих и страних удружења. Предраг Пешко је 2008. год. изабран за гостујућег ("виситинг") професора Медицинског факултета Универзитета у Хеиделбергу, Њемачка. На годишњој скупштини њемачког удружења хирурга 2011. год., др Пешко је изабран за почасног члана овог удружења. Гостујући је професор на Универзитету у Скопљу и почасни члан удружења хирурга Бугарске и Републике Српске. Добитник је више међународних награда и две награде СЛД. Предраг Пешко је објавио преко 400 научних и стручних радова. Аутор је и девет поглавља у домаћим уџбеницима и монографијама, као и савремене монографије о Барретт-овом једњаку. Радови др Предрага Пешка цитирани су 550 пута. За дописног члана Српске академије наука и уметности (САНУ) изабран је 2006, а за редовног 2012.године. Иностранци је члан Академије наука и умјетности Републике Српске, гостујући је професор медицинског факултета Универзитета у Бања Луци, и наставник на докторским студијама на овом факултету. Уназад двије године успешно

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

- 1. Significance of KIT and PDGFRA mutations in gastric GIST imatinib - naive surgically treated patients.**
Ebrahimi Keramatollah, Sabljak Predrag, Simić Aleksandar, Skrobić Ognjan, Veličković Dejan, Šljukić Vladimir, Novaković Ivana, Dobričić Valerija, Micev Marjan, Peško Predrag.
Vojnosanitetski Pregled, 2018 OnLine-First (00): 48-48. IF:0.405
- 2. Curative intent for unresectable advanced squamous cell esophageal cancer: Overall survival after chemoradiation.**
Arsenijevic T, Nikitovic M, Plesinac-Karapandzic V, Stojanovic-Rundic S, Gavrilovic D, Micev M, Peško P.
J BUON. 2017 Sep-Oct;22(5):1259-1265. IF: 1.766
- 3. Serum Level of HMGB1 Protein and Inflammatory Markers in Patients with Secondary Peritonitis: Time Course and the Association with Clinical Status.**
Milić L, Grigorov I, Krstić S, Čeranić MS, Jovanović B, Stevanović J, Peško P.
J Med Biochem. 2017 Jan 25;36(1):44-53. IF: 1.378
- 4. Aortoesophageal and aortobronchial fistula caused by Candida albicans after thoracic endovascular aortic repair.**
Končar IB, Dragaš M, Sabljak P, Peško P, Marković M, Davidović L.
Vojnosanit Pregl. 2016 Sep;73(9):684-7. doi:10.2298/VSP141209074K. IF:0.367
- 5. Significance of Nissen fundoplication after endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus.**
Skrobić O, Simić A, Radovanović N, Ivanović N, Micev M, Peško P.
Surg Endosc. 2016 Sep;30(9):3802-7. doi: 10.1007/s00464-015-4677-9. Epub 2015 Dec 10. IF: 3.747
- 6. Absolute CT perfusion parameter values after the neoadjuvant chemoradiotherapy of the squamous cell esophageal carcinoma correlate with the histopathologic tumor regression grade.**
Djuric-Stefanovic A, Micev M, Stojanovic-Rundic S, Peško P, Saranovic Dj.
Eur J Radiol. 2015 Dec;84(12):2477-84. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.09.025. Epub 2015 Oct 1. IF: 2.593
- 7. Foregut caustic injuries: results of the world society of emergency surgery consensus conference.**

Bonavina L, Chirica M, Skrobic O, Kluger Y, Andreollo NA, Contini S, Simic A, Ansaloni L, Catena F, Fraga GP, Locatelli C, Chiara O, Kashuk J, Coccolini F, Macchitella Y, Mutignani M, Cutrone C, Poli MD, Valetti T, Asti E, Kelly M, **Pesko P**.
World J Emerg Surg. 2015 Sep 26;10:44. doi: 10.1186/s13017-015-0039-0. eCollection 2015.

IF: 1.583

8. Can different subsets of ineffective esophageal motility influence the outcome of nissen fundoplication?

Simić AP, Skrobić OM, Gurski RR, Šljukić VM, Ivanović NR, **Peško PM**.
J Gastrointest Surg. 2014 Oct;18(10):1723-9. doi: 10.1007/s11605-014-2607-0. Epub 2014 Aug 5.

IF: 2.798

9. Micrometastasis of hypopharyngeal cancer.

Sabljak P, **Pesko P**, Stojakov D, Micev M, Keramatollah E, Velickovic D, Skrobic O, Sljukic V, Djikic-Rom A.
Langenbecks Arch Surg. 2014 Aug;399(6):765-71. doi: 10.1007/s00423-014-1204-8. Epub 2014 May 11.

IF: 2.191

10. Comparison between the deconvolution and maximum slope 64-MDCT perfusion analysis of the esophageal cancer: is conversion possible? Djuric-Stefanovic A, Saranovic Dj, Masulovic D, Ivanovic A, **Pesko P.**

Eur J Radiol. 2013 Oct;82(10):1716-23. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.05.038. Epub 2013 Jun 28.

IF: 2.160

11. Primary inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach in an adult woman: a case report and review of the literature.

Bjelovic M, Micev M, Spica B, Babic T, Gunjic D, Djuric A, **Pesko P**. 19-11-35. Review

12. Invasive lobular breast cancer presenting an unusual metastatic pattern in the form of peritoneal and rectal metastases: a case report.

Saranovic D, Kovac JD, Knezevic S, Susnjar S, Stefanovic AD, Saranovic DS, Artiko V, Obradovic V, Masulovic D, Micev M, **Pesko P**.
J Breast Cancer. 2011 Sep;14(3):247-50. doi: 10.4048/jbc.2011.14.3.247. Epub 2011 Sep 29.

IF: 0.318

13. Pharyngolaryngoesophagectomy in a patient with an aberrant right subclavian artery: report of a case.

Sabljak P, Stojakov D, Davidovic L, Ivanovic A, Ebrahimi K, Velickovic D, **Pesko P**. Surg Today. 2011 Aug;41(8):1112-6. doi: 10.1007/s00595-010-4421-y. Epub 2011 Jul 20.

IF: 1.224

14. Education and imaging. Hepatobiliary and pancreatic: Bouveret's syndrome.

Djuric-Stefanovic A, **Pesko P**, Saranovic D. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Jul;26(7):1216. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06792.

2.865

IF:

15. Significance of limited hiatal dissection in surgery for achalasia.

Simić AP, Radovanović NS, Skrobić OM, Raznatović ZJ, **Pesko PM**. J Gastrointest Surg. 2010 Apr;14(4):587-93. doi: 10.1007/s11605-009-1135-9. Epub 2009 Dec 22.

IF: 2.733

16. Perioperative myocardial ischemia in coronary artery disease patients undergoing abdominal nonvascular surgery. Karapandzic VM, Vujisic-Testic BD, **Pesko PM**, Rankovic VI, Milicic BR. xp Clin Cardiol. 2009 Spring;14(1):9-13.
IP: 0.576

17. Colon interposition for pharyngoesophageal postcorrosive strictures.

Radovanović N, Simić A, Kotarac M, Stojakov D, Sabljak P, Skrobić O, **Pesko P**.

Hepatogastroenterology. 2009 Jan-Feb;56(89):139-43.

IF: 0.669

18. The effect of metoprolol on perioperative outcome in coronary patients undergoing nonvascular abdominal surgery.

Karapandzic VM, Vujisic-Testic BD, **Pesko PM**, Nenadic BM, Babic DD.

J Clin Anesth. 2008 Jun;20(4):284-9. doi:10.1016/j.jclinane.2007.12.014. **IF: 1.351**

19. Primary esophageal diffuse large B-cell lymphoma: report of a case.

Sabljak P, Stojakov D, Bjelovic M, Mihaljevic B, Velickovic D, Ebrahimi K, Spica B, **Pesko P**.

Surg Today. 2008;38(7):647-50. doi:10.1007/s00595-007-3690-6. Epub 2008 Jul 9.

IF: 0.804

20. Insulin-like growth factor-I in wound healing of rat skin.

Todorović V, **Pesko P**, Micev M, Bjelović M, Budec M, Mičić M, Brasanac D, Ilić-Stojanović O.

Regul Pept. 2008 Oct 9;150(1-3):7-13. doi: 10.1016/j.regpep.2008.05.006. Epub 2008 May 25.

IF: 2.276

21. Colon interposition in the treatment of esophageal caustic strictures: 40 years of experience.

Knezević JD, Radovanović NS, Simić AP, Kotarac MM, Skrobić OM, Konstantinović VD, **Pesko PM**.

Dis Esophagus. 2007;20(6):530-4.

IF: 1.146

22. Intraoperative endoscopy in obstructive hypopharyngeal carcinoma.

Pesko P, Bjelovic M, Sabljak P, Stojakov D, Keramatollah E, Velickovic D, Spica B, Nenadic B, Djuric-Stefanovic A, Saranovic D, Todorovic V.

23. **Surgical treatment and clinical course of patients with hypopharyngeal carcinoma.**
Pesko P, Sabljak P, Bjelovic M, Stojakov D, Simic A, Nenadic B, Bumbasirevic M, Trajkovic G, Djukic V.
Dis Esophagus. 2006;19(4):248-53. **IF:1.027**
24. **Plasma ghrelin levels of gastrectomized and vagotomized patients are not affected by glucose administration.**
Pekic S, Pesko P, Djurovic M, Miljic D, Doknic M, Glodic J, Dieguez C, Casanueva FF, Popovic V.
Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Jun;64(6):684-8. **IF: 3.358**
25. **Modified stapling technique of esophagojejunal anastomosis.**
Pesko P, Bjelovic M, Stojakov D, Sabljak P.
Dis Esophagus. 2002;15(4):303-4. **IF: 0.603**

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Значај морфолошких промјена у мијентеричном плексусу једњака на одређивање подтипова болести и исход хируршког лијечења ахалазије

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

IV.2 Предмет истраживања

Ахалазија је хронични неизлијечиви примарни моторни поремећај једњака који се карактерише одсуством перисталтике тијела једњака и немогућношћу доњег езофагеалног сфинктера (ДЕС) да се адекватно релаксира током акта гутања. (1,2) Иако је етиологија ахалазије непозната, претпоставља се да је патофизиологија настанка овог обољења у основи аутоимуног, вирусног, или неуродегенеративног поријекла.(3) Код болесника са ахалазијом постоје патолошке промијене у мијентеричком плексусу једњака, у виду губитка или оштећења ганглијских ћелија праћених инфламаторном реакцијом. Резултат ових запаљенских промијена представља селективни губитак или оштећење постганглијских инхибиторних неурона симпатичких влакана која садрже неутротрансмитере, вазоактивни интестинални полипептид (ВИП) и азот-моноксид (НО), а који су одговорни за инхибицију контракције мишића ДЕС-а. Постганглијски

ексцитаторни неурони парасимпатикуса који луче ацетилхолин остају очувани, што још више поспешује контракцију мишића ДЕС-а. Поред тога, губитком ганглиона и нерава у мијентеричном плексусу мишића тијела једњака, једњак прогресивно губи контрактилност, чиме се нарушава његова пропулзивна улога. (3)

Ахалазија се јавља са приближно подједнаком учесталошћу међу половима, са инциденцом од око 1 на 100.000 и преваленцом од око 10 на 100.000 особа. (2) Прецизни епидемиолошки подаци о инциденци и преваленци ахалазије на нашим просторима не постоје, али се претпоставља да су подударајући са европским подацима. Основни симптоми болесника са ахалазијом су: дисфагија, регургитација и ретростернални бол. Дисфагија за чврсту и течну храну је најчешћи симптом и јавља се у око 95%, док је регургитација присутна у око 60% болесника. Ретростернални бол је присутан код око 40% болесника, углавном током јела, а удружен је са дисфагијом и може бити праћен повременим осећајем горушице. Приближно 60% болесника са ахалазијом има и пратеће респираторне симптоме узроковане регургитацијом садржаја из једњака, а то су: хронични кашаљ, који се јавља у око 40% болесника и аспирација несварене хране са посљедичном инфекцијом (25%).(1,3)

Стандардно дијагностички протокол код сумње на ахалазију подразумијева рендгенски преглед једњака баријумским контрастним средством, манометрију једњака и ендоскопију горњег дигестивног тракта. На контрастној езофагографији се може утврдити ширина лумена једњака, дужина суженог дисталног сегмента у виду "мишијег репа", присуство или одсуство перисталтике тијела једњака, регургитација садржаја, отежано пражњење баријумског контрастног средства у желудац, као и тортуозност тијела једњака, односно присуство мегаезофагуса.(4,5) Поред стандардне радиографије једњака баријумом, послједњих неколико година започело се са примјеном временски дефинисане баријумске езофагографије (ВДБЕ, енг. timed barium esophagogram TBE) у склопу стандардног рендгенског прегледа једњака, омогућила је и процену брзине пражњења тијела једњака.(7,8) Ендоскопија горњег дигестивног тракта значајна је у циљу провјере дијагнозе ахалазије у смислу провјере слузокоже једњака, односно значајна је у искључивању туморских промена који дају радиолошку слику ахалазије. Манометрија једњака данас представља златни стандард у дијагностици ахалазије. Овим прегледом се верификује типично одсуство нормалне перисталтике тијела једњака, и ослабљена релаксација доњег езофагеалног сфинктера. На основу различитих образаца у патофизиологији промена у тијелу једњака вршимо типизацију ахалазије на три различита типа.(6) Од додатне дијагностике могуће је урадити компјутеризовану томографију

грудног коша и проксималног абдомена са циљем да се верификује степен дилатације једњака и задебљања мишића једњака, али и да се прије свега направи евалуација евентуалних плућних промијена у склопу ахалазије.

У послједњих неколико година, технолошким развојем манометрије једњака, дефинисана је нова клиничка класификација ахалазије на три различита облика, базирана на образцу контрактилности тијела једњака.(6,9) Тип I се дефинише одсуством интралуминалног притиска, а манифестује се минималном контрактилношћу, док код типа II постоји интермитентна контрактилност са повременим периодима мишићних контракција тијела једњака. Када постоји изражена контрактилност тијела настала услед спастичних контракција, онда се она дефинише као тип III (тзв. спастична или вигорозна ахалазија). У односу на учесталост, најзаступљенији је тип II са 65%, док се тип I и III јављају у око 25%, односно 10% болесника са ахалазијом. Иако код сва три типа ахалазије постоји неадекватна релаксација ДЕС-а, као и одсуство перисталтике тијела једњака, данас се сматра да сваки тип представља послједицу различитог патофизиолошког механизма, што може имати импликације на коначни исход лијечења.(11,12)

Морфолошке карактеристике мишића једњака код ахалазије карактерисане су сљедећим особинама: деплеција или одсуство ганглиона мијентеричног плексуса, деструкција нерава мијентеричног плексуса и различит степен хроничне инфламације мијентеричног плексуса.(10,11) Ранијим студијама је доказано да ове промијене имају различиту учесталост и екстензивност код ахалазије са дилатираним једњаком, односно ахалазије са једњаком дјелимично очуване перисталтичке активности. По нашим сазнањима још увијек није било студија које су обрадиле морфолошки статус мишића једњака у односу на нову манометријску типизацију ахалазије.

С обзиром да за сада не постоји лијечење саме етиологије ахалазије, сви терапијски модалитети су палијативни и усмјерени ка смањењу притиска дуж ДЕС-а, чиме се омогућава адекватно пражњење једњака под дејством гравитације. Иако је болеснике са ахалазијом могуће лијечити учесталим ендоскопским, односно интервентно радиолошким дилатационим методама, лапароскопска лонгитудинална езофагокардиомиотомија по Хелер-у и предња парцијална фундопликација по Дор-у (ХД) данас представља терапијску методу примарног избора са дугорочним одличним резултатима.(5,13) Послједњих година је доказано да код болесника код којих је урађена ова хируршка процедура постоје значајне разлике у успјешности лијечења, у зависности од типа ахалазије, због чега је тачно преоперативно дефинисање типа ахалазије постало императив у адекватној преоперативној дијагностици. Дакле, иако се хируршки приступ лијечења не разликује

многу у односу на типове ахалазије, правилном преоперативном типизацијом можемо адекватно информисати болесника о исходу, односно поједине пацијенте упозорити да исход хируршког лечења можда неће бити задовољавајући, те да ће бити потребно примјенти евентуалну додатну терапију.(4,6)

Компарацијом манометријског налаза и морфолошког налаза добијеног интраоперативном биопсијом мишића једњака, отварамо можда могућност још прецизније преоперативне типизације, и боље прогнозе исхода лечења ахалазије.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе

1. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1238-1249.
2. Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22(9): 256–61.
3. Mittal RK, Hong SJ, Bhargava V. Longitudinal muscle dysfunction in achalasia esophagus and its relevance. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013; 19(2):126–36.
4. Salvador R, Costantini M, Zaninotto G, Morbin T, Rizzetto C, Zanatta L, et al. The preoperative manometric pattern predicts the outcome of surgical treatment for esophageal achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14(11):1635–45
5. Francis DL, Katzka DA. Achalasia: update on the disease and its treatment. *Gastroenterology* 2010; 139: 369-374.
6. Rohof WO, Salvador R, Annese V. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology* 2013; 144: 718-725.
7. Tsoukali E, Gouvas N, Tsiaoussis J. Specific esophagogram to assess functional outcomes after Heller's myotomy and Dor's fundoplication for esophageal achalasia. *Dis Esophagus* 2011; 24: 451-457.
8. Neyaz ZZ, Gupta M, Ghoshal UC. How to perform and interpret timed barium

- esophagogram. J Neurogastroenterol Motil 2013; 19: 251-256.
9. Herbella FA, Patti MG. Can high resolution manometry parameters for achalasia be obtained by conventional manometry? World J Gastrointest Pathophysiol. 2015; 6(3):58-61.
 10. Goldblum JR, Rice TW, Richter JE. Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. Gastroenterology 1996; 111(3): 648-654.
 11. Gockel I, Bohl JR, Doostkam S, Eckardt VF, Junginger T. Spectrum of histopathologic findings in patients with achalasia reflects different etiologies. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21(4): 727-733.
 12. Furuzawa-Carballeda J, Torres-Landa S, Valdovinos MÁ, Coss-Adame E, del Campo LAM, Torres-Villalobos G. New insights into the pathophysiology of achalasia and implications for future treatment. World J Gastroenterol 2016; 22(35): 7892.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

IV.4 Циљеви истраживања

- Извршити типизацију ахалазије на основу преоперативне манометрије једњака и специфичног езофагограма
- Утврдити број ганглиона, те присуство и степеновање ганглионитиса и неуритиса у биопсијском интраоперативном узорку мишића једњака
- Начинити корелацију између утврђених подтипова ахалазије и описаних морфолошких карактеристика доњег езофагеалног сфинктера
- Утврдити утицај подтипова и морфолошких карактеристика на исход хируршког лечења болесника са ахалазијом

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

- Тип I и II ће на основу преоперативне манометрије и временски дефинисаног специфичног езофагограма бити значајно заступљенији од типа III
- У биопсијским исјечцима доминираће смањен укупан број ганглиона са различитим степеном удруженог неуритиса

- У дефинисаним подтипovima ахалазије постоје значајне морфолошке разлике у мијентеричном плексусу доњег езофагеалног сфинктера. Код типова I и II ахалазије постоји комплетно одсуство ганглиона и изражена ганглионарна и неурална инфламација.
- Код типа III број ганглиона је дијелимично или потпуно очуван, са мањим степеном инфламације у неуронима, што објашњава и парцијално очувану контрактилност тијела једњака која је спастичног карактера и може проузроковати дисфагичне сметње и поред успјешно начињене миотомије доњег езофагеалног сфинктера. Болесници са типом I и II очекивано ће имати бољи симптоматски одговор на примјењено хируршко лијечење.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане? ДА НЕ

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

С обзиром да је хируршки третман ахалазије основни и најзаступљенији третман ахалазије, те да је Хеллер-Дор операција најуниверзалније прихваћена, постоји тенденција да се неповољан клинички исход припише неуспјеху хируршког лијечења. Циљ ове студије је да кроз детерминисање подтипова ахалазије и стандардизован хируршки приступ укаже на неповољне патофизиолошке факторе обољења који могу утицати на негативан клинички исход, односно на чињеницу да поједини подтипови ахалазије без обзира на адекватну хируршку интервенцију неће имати адекватан клинички одговор, односно да ће код тих пацијената бити лошији субјективни и објективни параметри процјене исхода лијечења.

Уколико се покаже да постоји корелација између морфолошких и манометријских, односно радиолошких параметара, биће могуће преоперативно дефинисати групу болесника код којих је објективно очекивати лошији клинички исход, те код оваквих размотрити неки други вид лијечења.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ

IV.7 План рада и временска динамика

1. Преоперативна фаза
 - Пацијент се детаљно информише о учествовању у студији, потписује пристанак

- спровођење дијагностике следећим редослиједом: симптоматолошки упитник, контрастна радиографија са ВДБЕ протоколом, стационарна езофагеална манометрија, ендоскопија горњег дигестивног тракта

2. Хируршка интервенција

- спровођење планираног оперативног захвата

- узимање интраоперативне биопсије мишића једњака и упућивање биопсијског узорка на патохистолошки преглед

3. Постоперативни протокол

- ВДБЕ протокол други постоперативни дан

4. Праћење

- симптоматолошки упитник мјесец дана и три мјесеца након операције

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.8 Метод и узорак истраживања

Истраживање ће бити спроведено као проспективна клиничка студија која ће обухватити испитанике оба пола (>18 година) са дијагнозом ахалазије, а који се буду лијечили у Ј.З.У. болници Невесиње, Република Српска и Клиници за дигестивну хирургију- Првој хируршкој клиници, Клиничког центра Србије, Медицинског факултета, Универзитета у Београду у 2019, 2020, 2021 и 2022-ој години. За спровођење истраживања прибављена је сагласност независног Етичког комитета Медицинског факултета, који ради у складу са националном и легислативом и Хелсиншком декларацијом о заштити права људи и њеним каснијим аманданима, као и стручног колегијума Клинике за дигестивну хирургију- Прве хируршке, Клиничког центра Србије. Прије укључивања у студију са сваким испитаником обавио би се детаљан разговор, а испитаници би након тога потврдили своје добровољно учешће у студији потписом и датирањем формулара Информисаног пристанка, који би такође био одобрен од ЕО МФ.

Критеријуми за укључење:

- Потписан информисани пристанак испитаника

- Потврђена дијагноза ахалазије радиолошком дијагностиком (контрастна радиографија једњака баријумом и ВДБЕ), горњом ендоскопијом дигестивног тракта и функционалном (стационарна манометрија једњака) преоперативном дијагностиком.

- Адекватан ткивни узорак за одређивање морфолошких карактеристика мијентеричног плексуса доњег езофагеалног сфинктера узет интраоперативно 2 цм изнад езофагогастричног прелаза који захвата комплетну дебљину мишића једњака.

- Испитаници старији од осамнаест година.

Критеријуми за искључивање из студије:

- Немогућност спровођења хируршког лијечења
- Удružена неуромишићна обољења (мијастенија гравис, склеродермија, миозитис)
- Постојање секундарних малигнитета (карцином дисталног једњака или езофагогастричног прелаза, секундарни малигнитети са захватањем периезофагелног ткива у нивоу дисталног једњака и кардије)

Сви пацијенти укључени у студију код којих се постави дијагноза ахалазије у току преоперативне припреме биће испитани симптоматолошки, радиолошки, ендоскопски и манометријски.

Симптоматолошки упитник

Сви болесници ће испунити специјализовани симптоматолошки упитник (Ваезијев скор) преоперативно (симптоматолошки упитник у прилогу пријаве на оригиналном и српском језику). Упитник садржи анамнестичке податке о учесталости тегоба: отежаног гутања, враћања прогутаног садржаја и бола у грудима. Упитник се испуњава уз присуство и појашњење љекара.

Испитивање моторне функције једњака и његових сфинктера

Стационарна манометрија једњака изводи се тако што се пацијенту пласира посебна сонда која садржи 4 сензора за мерење притиска који су по 5 cm одаљени један од другог. Сонда се инцијално пласира у нивоу доњег езофагеалног сфинктера, а потом се измјери дужина, базални тонус и релаксација ДЕС-а у сва 4 канала. Потом се сви канали позиционирају у тијело једњака и болеснику се даје да прогута 10 гутљаја од по 5 ml воде. На овај начин се врши процијена присуства контракција, висина амплитуда контракција и временски дефинисаног односа једне контракције у односу на другу.

Све болеснике ћемо на основу стационарне манометрије једњака подијелити у три групе на основу подтипа ахалазије на основу следећих критеријума (4):

Подтип 1: Контракције тијела једњака са максималним вриједностима испод 30 mm Hg

Подтип 2: Контракције тијела једњака изнад 30 mm Hg, али уредног трајања

Подтип 3: дуготрајне, спастичне контракције тијела једњака, високих амплитуда.

Радиолошка дијагностика

Налазима рендгенског прегледа једњака са ВДБЕ утврђиваће се ширина дилатираног лумена једњака, присуство, или одсуство перисталтике и брзина пражњења једњака, на основу мјерења висине контрастног стуба 1, 2 и 5 минута после гутања стандардне количине баријумског контрастног средства. Учиниће се корелација са претходно дефинисаним манометријским подтипovima.

Оперативни приступ и техника

По одређивању подтипа ахалазије на основу утврђених манометријских и радиолошких критеријума, код свих болесника биће начињена лапароскопска Хелер-ова езофагокардиомитомија и предња парцијална фундопликација по Дор-у. Операција се изводи лапароскопским путем. Болесник лежи на операционом столу на леђима, раширених ногу. Пласира се пет портова. Прва фаза операције представља отварање предњег листа френоезофагеалног лигамента, потом се испрепарише предњи зид једњака, уз презервацију вагалног нерва. Уклања се масно ткиво са кардије у потуности. Потом се начини уздужна миотомија у дужини од око 8cm на предњем зиду једњака и 3cm на кардији. Потом се појединачним шавовима формира предња парцијална Дор-ова фундопликација, уз захватање оба круса дијафрагме и обе ивице миотомије.

У току операције узмеће се узорак мишића дисталног једњака, на 2cm изнад нивоа езофагогастричног прелаза, који ће бити обрађен у циљу одређивања морфолошких карактеристика мишића једњака. Нема додатног ризика за овакав начин узорковања.

Хистопатолошка анализа узорка мишића једњака

Хистолошки поступак обраде биопсијског узорка мишића једњака: непосредно по биопсији узорци су фиксирани у формалину и бојени на Н&Е и Masson трихроме. У наставку врши се и бојење са пан Т-ћелијским маркером и пан Б ћелијским маркером да би се анализирала лимфоцитна популација у мијентеричном плексусу (10).

Хистолошком аналазом ткивних узорака мишића једњака биће одређена:

- 1) присуство или одсуство ганглијских ћелија као и број ганглијских ћелија
- 2) присуство или одсуство ганглионитиса дефинисаног као лимфоцитна инфилтрација цитоплазме ганглијске ћелије
- 3) присуство или одсуство мијентеричног неуритиса дефинисаног као инфламација у или око мијентеричних нерава и подијељена по стадијумима на лак, умјерен или тежак
- 4) присуство или одсуство мијентеричне неуралне фиброзе дефинисан бојењем по Masson-у и подијељена по стадијумима на лаку, умјерену или тешку

Постоперативно праћење и симптоматолошки упитник

У постоперативном току болесницима ће у току другог постоперативном дана бити

Ције примјерно.

Услови за експериментални рад су одговарајући? ДА НЕ

IV.10 Методе обраде података

Анализа података:

За анализу података користиће се дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза и методе за испитивање зависности. Од дескриптивних статистичких метода примјениће се мјере централне тенденције (аритметичка средина, медијана, мод), мјере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви (показатељи структуре). Од метода за тестирање статистичких хипотеза користиће се т-тест, хи-квадрат тест и анализа варијансе; а од метода за анализу зависности коефицијент линеарне корелације, регресиона анализа и тестови слагања. У циљу процене интерне конзистентности елемената симтоматолошког упитника рачунаће се Кромбах-ов коефицијент α .

Статистичке хипотезе ће бити тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05.

Довољан број јединица посматрања за оцјену учесталости пуне елиминације симптома са коефицијентом поузданости од 0,99 и претпостављеном учесталосту испитиване појаве од 90% (Ваези, 2009.) износи 60 испитаника.

Предложене методе су одговарајући? ДА НЕ

V ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	<u>ДА</u>	<u>НЕ</u>
Тема је подобна	<u>ДА</u>	<u>НЕ</u>

Образложење (до 500 карактера):

На основу детаљне анализе пријаве теме докторске дисертације, те биографије кандидата Велибора Миливојевића, доктора медицине, специјалисте опште хирургије, доноси се закључак да кандидат испуњава, Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Бања Луци, неопходне услове за пријаву и израду докторске дисертације.

Кандидат је показао способност да на јасан начин дефинише и образложи проблематику, циљеве и хипотезе истраживања, чиме се стиче јасна слика да др Велибор Миливојевић

влада методологијом научно-истраживачког рада. Предложена тема истраживања до сада није обрађивана на нашим просторима, на начин који је детаљно описан у методологији рада.

Ментор докторске дисертације, академик професор доктор Предраг Пешко, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, такође испуњава услове за менторство.

Комисија упућује позитивну оцјену Наставно-научном вијећу Медицинског факултета и Ценату Универзитета у Бања Луци, уз приједлог да се предложена тема прихвати, те одобри израда докторске дисертације кандидату Велибору Миливојевићу, под темом „Значај морфолошких промјена у мијентеричном плексусу једњака на одређивање подтипова болести и исход хирушког лијечења ахалазије“.

Датум: 15.12.2021.



Предсједник комисије



Члан 1

Prof. dr Siniša Maksimović, ScD
specijalista Opšte hirurgije

Члан 2