

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 17.03.2026. године, број 7/XIV-3/3-МР, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Предиктори исхода лечења конгениталних анормалија гастроинтестиналног тракта код новорођенчади“

кандидата др Мишеле Раус, запосленог Универзитетској дечјој клиници у Београду.

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Дејан Николић	Доцент	Физикална медицина и рехабилитација	МФУБ
др Предраг Родић	Доцент	Педијатрија	МФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Драгана Вујовић	Доцент	Дечја хирургија	МФУБ
др Димитрије Николић	Професор	Педијатрија	МФУБ
др Александра Миков	Професор	Физикална медицина и рехабилитација	МФ Нови Сад

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

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др мед. Мишеле Раус написана је на укупно 51 страници и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви, методологија, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 22 табеле, а иста садржи и сажетке на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о менторима и Комисији, захвалнице, прилог, Изјаве о: ауторству, истовестности штампане и електронске верзије докторског рада и коришћењу, као и списак публикованих радова из тезе.

У уводу су дефинисани појам конгениталних анормалија гастроинтестиналног тракта (ГИТ) код новорођенчади, значај пренаталне и постнаталне дијагностике, као и терапијски модалитети конзервативног и хируршког лечења. Дат је и приказ инциденције и епидемиолошке дистрибуције конгениталних анормалија гастроинтестиналног тракта код

новорођенчади уз детаљно изнете и класификационе системе тежине испољавања, лечења и постоперативних компликација. Систематски су изложени и комплексни етиопатогенетски механизми настанка когениталних анормалија ГИТ-а, представљени мултифакторијалним моделом, односно утицајем и генетичких и фактора средине.

Циљеви рада су прецизно дефинисани. Први циљ се односи на утврђивање учесталости испитиваних матерналних фактора, фактора плода и перинаталних фактора код пацијената са конгениталним анормалијама ГИТ-а. Други циљ се односи на испитивање повезаности матерналних фактора, фактора плода и перинаталних фактора са појавом раних компликација хируршког лечења конгениталних анормалија ГИТ-а. Трећи циљ се односи на испитивање повезаности матерналних фактора, фактора плода и перинаталних фактора са појавом касних компликација хируршког лечења конгениталних анормалија ГИТ-а. На крају, циљ је такође био да се испитају фактори ризика из скупа испитиваних параметара и њихова предиктивна вредност за појаву раних и касних компликација хируршког лечења конгениталних анормалија ГИТ-а, као и неповољног (смртог) исхода.

У поглављу **методологија** је наведено да је студија конципирана по типу клиничке, опсервационе студије у коју је укључено 196 испитаника. Испитанике чине новорођенчад (0 до 27 дана) којима је пренатално или по рођењу постављена дијагноза конгениталне анормалије ГИТ-а, а која су лечена на одељењима Неонаталне интензивне неге, Неонаталне хирургије и Неонатологије Универзитетске дечје клинике у Београду, у периоду од 1. јануара 2016. до 1. јануара 2025. године. Студија је конципирана у складу са смерницама добре клиничке праксе, и одобрена од стране Етичког одбора установе и Етичког одбора Медицинског факултета у Београду. Испитаници су подељени у две групе: Група 1. новорођенчад са “горњом” или високом опструкцијом ГИТ-а. Група 2. новорођенчад са “доњом” или ниском опструкцијом ГИТ-а. У групу 1 је укључено 113 новорођенчади са “горњим” или високим конгениталним анормалијама ГИТ-а у које спадају: анормалије једњака, анормалије желуца, дванаестопалачног црева. Групу 2 чини 83 новорођенчади са „доњим” или ниским конгениталним анормалијама ГИТ-а у које спадају: анормалије јејунума, илеума, колоне и аноректалне анормалије. Испитивањем су обухваћени следећи параметри коју су сврстани у групе: матернални, перинатални и неонатални фактори. Матернални фактори су обухватили: године мајке, паритет, постојање коморбитета (diabetes mellitus, гестациони дијабетес, артеријска хипертензија, гестацијска артеријска хипертензија, тромбофилија, епилепсија), примена медикаментозне терапије (антиепилептици, инсулин, антихипертензивни, антибиотици, нискомолекуларни хепарин) у току трудноће и током порођаја. Дијагноза гестацијског дијабетеса постављена је у складу са патолошким вредностима оралног теста толеранције на глукозу; дијагноза хипертензије у трудноћи постављена је на основу измерених вредности крвног притиска, систолни крвни притисак 140 mmHg или више и/или дијастолни крвни притисак 90 mmHg или више. Анемија у трудноћи је дефинисана вредностима хемоглобина. Неонатални фактори (фактори плода) су обухватили: гестациону старост, пол, близаначку трудноћу, антропометријске параметре новорођенчета: телесна маса и дужина на рођењу, скор по Апгаровој у првом и петом минути, тип конгениталне анормалије ГИТ-а, потребу за применом механичке вентилације преоперативно, дужину спровођења

механичке вентилације, дужину хоспитализације, време отпочињања пероралног уноса, потребу за алтернативним путевима нутриције, компликације од стране респираторног тракта, појаву системске инфекције. Перинатални фактори су обхватили: тип зачећа (природни или потпомогнут репродуктивним технологијама), превремени порођај (порођај пре 37. недеље гестације), тип порођаја: вагинални, инструментално довршен вагинални порођај (вакуум или форцепс) или царски рез (елективни или хитан), компликације током порођаја које су узрок порођајне трауме асфиксија, хеморагија, повреде плода), пренатално постављена дијагноза аномалије ГИТ-а и интраутерусни застој у расту плода. Постоперативне ране компликације лечења аномалија ГИТ-а у првих месец дана укључивале су: дехисценцију анастомозе („leak“), фистулу, стриктуру и синдром кратког црева. Постоперативне касне компликације лечења аномалија ГИТ-а након месец дана обухватале су: гастроезофагеални рефлукс, илеус, трахеомалацију, респираторне инфекције, поремећај перисталтике једњака/црева, деформитете грудног коша и нарушен квалитет живота. Статистичка анализа је детаљно описана.

У поглављу **резултати** су детаљно и јасно представљени и описани сви добијени резултати истраживања. Исти су груписани у пет потпоглавља која се се односе на: дистрибуцију учесталности испитиваних фактора код пацијената са конгениталним аномалијама ГИТ-а, дистрибуцију испитиваних фактора према типу атрезије ГИТ-а, дистрибуција раних и касних постоперативних компликација према типу атрезије ГИТ-а, испитивање повезаности испитиваних фактора са појавом раних и појавом касних постоперативних компликација у испитиваној групи пацијената, приказ предиктора раних и касних компликација у униваријантној и мултиваријантној логистичкој регресионој анализи.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена **литература** садржи списак од 113 референци.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма *iThenticate* којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Предиктори исхода лечења конгениталних аномалија гастроинтестиналног тракта код новорођенчади“, аутора др мед. Мишеле Раус, утврђено је да подудараче текста износи 6%. Овај степен подударности је последица цитата и библиографских података о коришћеној литератури, што је у складу са Чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

В) Кратак опис постигнутих резултата

Показано је да од испитиваних матерналних фактора, 62,2% трудница су биле мултипаре, 27,6% су имале коморбидитете, 33,2% је примало медикаментозну терапију. Код 10,2% је дијагностикован дијабетес мелитус, хипертензија код 10,7% и тромбофилија код 10,2%, док је 9,2% трудница примало антихипертензивну терапију, њих 5,6% хепарин, а 3,6% антибиотике. У овом истраживању, од неонаталних фактора (фактора плода), 21,4%

новорођенчади је било на преоперативној механичкој вентилацији; три четвртине деце (75%) је имало потребу за применом алтернативних путева нутриције; код 47,7% је дијагностикована постоперативна сепса, а 10,2% је било рођено из близаначке трудноће. Смртни исход је потврђен код 1,6% испитаника. Од перинаталних фактора, 18,4% је зачето ИВФ-ом, 51% испитаника је рођено царским резом; 46,4% испитаника је имало компликације током порођаја, 26,7% имало асфиксију; респираторни дистрес је био дијагностикован код 36,7% испитаника, а 11,8% је имало интракранијалну хеморагију. Удружена неонатална стања су регистрована код три четвртине испитаника (75,5%), а ИУГР код 35,6% од испитаника, док је превремени порођај био код 38,1% испитаника. Најчешћа рана постоперативна компликација је била стриктура (37,2%), док је најчешћа касна постоперативна компликација била поремећај перисталтике црева (12,8%). Од неонаталних фактора, пацијенти са „горњим“ типом атрезије су се рађали са значајно нижом гестационом старошћу ($p=0,023$), значајно вишом ПТМ ($p=0,001$), дуже су били хоспитализовани ($p<0,001$), значајно су касније започињали *per os* унос ($p<0,001$), значајно су касније достигали пун *per os* унос ($p<0,001$), значајно су чешће имали алтернативне путеве нутриције ($p<0,001$) и значајно чешће је била дужа примене алтернативних путева нутриције ($p=0,035$). Од матерналних фактора, примипаре су значајно чешће рађале децу са „горњим“ типом атрезије ($p=0,011$), значајно су чешће имале коморбидитете ($p=0,026$) и значајно су чешће имале ДМ/ГДМ ($p=0,033$). Од перинаталних фактора, код пацијената са „горњим“ типом атрезије, значајно је чешћи био превремени порођај ($p=0,002$), значајно су чешће биле компликације током порођаја ($p=0,006$), значајно су чешће деца имала респираторни дистрес ($p<0,001$), значајно су чешће била присутна удружена неонатална стања ($p<0,001$), значајно чешће је дијагноза постављена пренатално ($p<0,001$) и значајно је чешће био дијагностикован ИУГР ($p=0,005$). Код пацијената са „горњим“ типом атрезије, значајно чешће је била заступљена стриктура ($p<0,001$) и ГЕР ($p<0,001$). Ране компликације ($p<0,001$) и касне компликације ($p<0,001$) су биле чешће заступљене код пацијената са „горњим“ типом атрезије. Испитаници са раним компликацијама значајно чешће су имали нижу гестациону старост ($p=0,018$), значајно нижу ПТМ ($p=0,005$), значајно нижи АС у 1. минуту ($p<0,001$), значајно нижи АС у 5. минуту ($p=0,004$) и значајно су чешће имали преоперативно механичку вентилацију ($p<0,001$), дужу хоспитализацију ($p<0,001$), значајно каснији почетак *per os* уноса ($p<0,001$), значајно дужи период достизања пуног *per os* уноса ($p<0,001$), значајно дужу примену алтернативних путева нутриције ($p<0,001$) и значајно чешћу постоперативну сепсу ($p<0,001$). Мајке деце са раним компликацијама су значајно чешће имале коморбидитете ($p<0,001$), ДМ/ГДМ ($p=0,026$) и чешће су узимале медикаментозну терапију ($p=0,017$). У групи деце са раним компликацијама, значајно је чешће био заступљен превремени порођај ($p=0,023$), значајно чешће су биле присутне компликације током порођаја ($p<0,001$), значајно чешће је била дијагностикована асфиксија ($p=0,029$), респираторни дистрес ($p=0,004$), значајно чешће су била присутна удружена неонатална стања ($p=0,001$), пренатално постављена дијагноза ($p=0,010$) и ИУГР ($p=0,036$). Испитаници са касним компликацијама значајно чешће су имали нижу гестациону старост ($p<0,001$), чешће су били из близаначке трудноће ($p=0,026$), имали су значајно нижу ПТМ ($p<0,001$), ПТД ($p=0,002$) и ОГ ($p=0,007$). Имали су и значајно нижи АС у 1. минуту ($p<0,001$), значајно нижи АС у 5. минуту ($p<0,001$) и значајно су чешће имали преоперативно механичку вентилацију ($p<0,001$), дужу хоспитализацију ($p<0,001$), значајно каснији почетак *per os* уноса ($p<0,001$), и значајно дужи период достизања

пуног *per os* уноса ($p < 0,001$). Такође су значајно чешће имали примену алтернативних путева нутриције ($p = 0,001$) чија примена је била значајно дужа ($p < 0,001$) и значајно чешће су имали постоперативну сепсу ($p < 0,001$). Мајке деце са касним компликацијама чешће су биле примипаре ($p = 0,040$), значајно чешће су имале коморбидитете ($p < 0,001$), ДМ/ГДМ ($p < 0,001$), ХТА/ГХТА ($p = 0,004$) и чешће су узимале медикаментозну терапију ($p = 0,007$). Мајке су чешће узимале антидијабетике ($p = 0,008$) и антихипертензиве ($p = 0,001$). У групи деце са касним компликацијама значајно је чешће био присутан превремени поорођај ($p = 0,031$), као и компликације током порођаја ($p = 0,001$). Значајно чешће се дијагностиковала асфиксија ($p < 0,001$), интракранијална хеморагија ($p = 0,005$), респираторни дистрес ($p < 0,001$) и компликације од стране респираторног тракта ($p = 0,039$), а такође су значајно чешће била присутна и удружена неонатална стања ($p = 0,001$) као и ИУГР ($p < 0,001$). У нашем истраживању, независни предиктори појаве раних постоперативних компликација су били: тип атрезije (УО=0,352), коморбидитети мајке (УО=2,585) и компликације током порођаја (УО=2,952). Као независни предиктори појаве касних постоперативних компликација код пацијената са конгениталним аномалијама ГИТа су идентификовани: Апгар скор у 5. минути (УО=0,749), преоперативна механичка вентилација (УО=2,231), тип атрезije (УО=0,469) и коморбидитети мајке (УО=3,633).

Г) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Већа заступљеност мушког пола и са нижом просечном гестацијском старосћу као и заступљеност интракранијалне хеморагије у нашем истраживању је у корелацији са претходним студијама (*Soumekh et al.*, и *Camara S et al.*). У односу на начин порођаја, царски рез је изведен код приближно половине испитаника у истраживању аутора (*Soumekh et al.*), што је у корелацији са нашим резултатима. ИУГР је код нешто више од трећине испитаника дијагностикован у нашем истраживању, док је код скоро сваког трећег испитаника нађен у студији *Soumekh*-а и сарадника. Поредећи просечну старост мајки нема значајнијег одступања између нашег истраживања и студије *Soumekh* и сарадника. Подаци се слажу и по питању паритета-у обе групе испитаника, региструје се највећи број другоротки. У студији кандидата, просечна дужина хоспитализације је била 7,5 дана, док је у студији *Soumekh*-а је износила 19 дана. Резултати истраживања кандидата су показали да је чешћи био „горњи“ тип атрезije, док је у претходном истраживању *Suryaningrat* показано да су испитаници чешће имали „доњи“ тип атрезije. Када је у питању скоровање по Апгаровој, резултати објављене проспективне, кохортне студије, коју је спровео *Almeida* са сарадницима око 40% пацијената имало Апгар скор < 7 у 1. минути и 20% пацијента Апгар скор < 7 у 5. минути, што се разликује од резултата из истраживања кандидата, где је медијана Апгар скор у првом и петом минути била 9. Резултати студије кандидата у вези коморбидитета мајке су донекле упоредиви са истраживањем *Chauhan* и сарадника код којих је скоро четвртина мајки имало дијабетес мелитус, гестациони дијабетес мелитус, док су хронична хипертензија и гестациона хипертензија били заступљени код нешто мање од петине мајки. Присуство коморбидитета код мајке у студији кандидата повећавало је вероватноћу касних компликација за више од три и по пута. *Murvai*, из 2025. је са сарадницима објавио резултате спроведеног испитивања према коме тромбофилија мајке током трудноће утиче на Апгар скор у првом и у петом минути, указујући на слабију способност адаптације новорођенчета на спољашње услове живота или повећан број

перинаталних компликација. Резултати испитивања *Buhasan* и сарадника, се могу поредити са резултатима испитивања кандидата у неколико испитиваних категорија, где је царским резом рођено 58,2% новорођенчади, вагиналним путем 38,7%, а инструменталним путем (форцепс, вакум) 3,1%. У студији наведених аутора, превремено рођење је потврђено код око 35% деце. Сви ови подаци су у складу са резултатима из истраживања кандидата. У истраживању кандидата, новорођенчад са „горњим“ типом атрезије гастроинтестиналног тракта имала су значајно већи ризик од развоја раних компликација у поређењу са децом са „доњим“ типом атрезијом, што је донекле у складу са резултатима *Suryaningrat-a* и сарадника из 2025. године.

Д) Објављени радови који чине део докторске дисертације

1. **Raus M**, Zekovic L, Sindjic-Antunovic S, Rodic P, Medjo B, Bosiocic I, Dimitrijevic A, Nikolic D. Risk Factors Associated with Early and Late Postoperative Complications in Neonatal Patients with Esophageal Atresia. *Children*. 2025; 12(8):1075.
2. **Raus M**, Rodic P, Nikolic D. Diagnostic and treatment perspectives of gastrointestinal tract anomalies in newborns. *MedPodml* (DOI: DOI 10.5937/mp80-60956) Vol. 80 Br. 2 (2029)

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Мишеле Раус је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 27.01.2025. под бројем: 27/I-7 и Етичким одбором здравствене установе Универзитетске дечје клинике од дана 16.04.2025. под бројем 017-16/89.

Б) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Предиктори исхода лечења конгениталних анмалија гастроинтестиналног тракта код новорођенчади“, др мед. Мишеле Раус представља свеобухватан и оригиналан допринос истраживању сложених етиопатогенетских механизма настанка конгениталних анмалија гастроинтестиналног тракта код деце, као и различитих модалитета дијагностике и лечења. Добијени резултати истраживања су поређени и са резултатима из доступне литературе, а такође су изнети и предиктори раних и касних постоперативних компликација код деце са конгениталним анмалијама гастроинтестиналног тракта. Резултати овог истраживања би могли допринети бољем разумевању комплексних патофизиолошких механизма и мултифакторијалне етиологије конгениталних анмалија гастроинтестиналног тракта као и појаву раних и касних постоперативних компликација код ових анмалија у новорођенчади.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су прецизно и јасно дефинисани, научни приступ је оригиналан и адекватно изабран а методологија рада је савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног а имајући у виду и досадашњи научни рад кандидата, Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др мед. Мишеле Раус и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктор медицинских наука.

У Београду, 01.04.2026. године

Чланови Комисије:

1. доц. др мед. Драгана Вујовић

ментор 1: доц. др мед. Дејан Николић

2. проф. др мед. Димитрије Николић

ментор 2: доц. др мед. Предраг Родић

3. проф. др мед. Александра Миков
