

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici **Naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 29.05.2024. godine, broj 7520/17-CB, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Analiza uticaja patanatomskog supstrata i funkcionalnog statusa bolesnika u odnosu na vrstu operacije i rezultate hirurškog lečenja emfizema pluća“

Kandidata **mr dr Slaviše M. Bašcarevića**, zaposlenog na Klinici za grudnu hirurgiju, Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije u Beogradu.

Mentor je: Prof. dr Maja Ercegovac.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. **Prof. dr Tatjana Adžić Vukičević**, internista-pulmolog, vanredni profesor Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu, predsednik komisije
2. **Doc. dr Milan Savić**, grudni hirurg, docent Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu, član komisije
3. **Doc. dr Nebojša Marić**, grudni hirurg, docent Medicinskog Fakulteta VMA Univerziteta odbrane u Beogradu, član komisije

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog Fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija mr dr Slaviše Bašcarevića napisana je na ukupno 131 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 40 tabela, 30 grafikona i 10 slika. Doktorska disertacija sadrži zahvalnicu, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak publikacija iz doktorske teze.

U **uvodu** je definisano šta je to hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), prikazana epidemiologija, etiologija, patologija, patofiziologija, klasifikacija, kao i klinička prezentacija. Detaljno su opisane različite dijagnostičke procedure, koje se primenjuju u proceni HOBP-a, posebno morfoloških karakteristika, distribucije i ekstenzivnosti emfizema pluća. Dat je istorijat i savremeni aspekt lečenja počevši od medikamentoznog do uvođenja koncepta hirurškog lečenja (bulektomija, LVRS, transplantacija) uz opise procedura i definisanje kriterijuma za njihovo izvođenje. U uvodu su prikazani ciljevi i rezultati National Emphysema Treatment Trial-a (NETT) čiji je cilj bio procena efekata hirurškog lečenja, kriterijuma za izbor pacijenata i izbora vrste hirurške procedure, o čemu još uvek ne postoji konsenzus u savremenoj literaturi.

Ciljevi rada su precizno definisani. Jedan od glavnih ciljeva je da se analizom patohistološkog supstrata i funkcionalnim ispitivanjem, identifikuju pacijenti sa emfizemom pluća, koji će uz prihvatljiv hirurški rizik, imati korist od hirurškog lečenja i da se identifikuju i isključe pacijenti koji nemaju korist od operacije. Drugi ciljevi su usmereni ka analizi karakteristika patoanatomskog supstrata u odnosu na primenjeno hirurško lečenje i proceni izbora i vrednosti operativnih metoda i postupaka, analizi uticaja procenjenih preoperativnih kliničkih faktora na incidencu i vrstu postoperativnih komplikacija. Poseban cilj je bila procena mogućnosti kreiranja novih standarda preoperativnog ispitivanja bolesnika sa buloznim emfizemom pluća kod kojih se planira hirurško lečenje, u zavisnosti od dobijenih rezultata.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi retrospektivno-prospektivnoj studiji koja uključuje centar sa velikim iskustvom i volumenom pacijenata. Studijski protokol je odobren od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu (MFUB/25.02.2016. Nr. 29/II-21). Studija je vođena prema principima Helsinške deklaracije i dizajnirana je prema standardizovanim protokolima za sprovođenje observacionih studija. Detaljno su opisani svi uključujući i isključujući kriterijumi, kao i prikupljeni podaci: osnovne demografske i kliničke karakteristike (uključujući dispnea skor, BODE skor, indeks telesne mase - BMI), procena morfoloških osobina HOBP-a primenom multislajsne kompjuterizovane tomografije (MSCT), detaljna procena plućne funkcije (spirometrija, DLCO, telesna pletizmografija, 6-minutni test hoda, gasne analize), intraoperativni podaci, postoperativni morbiditet i mortalitet (neposredni do 90 dana i udaljeni tokom perioda praćenja). Funkcionalni rezultati su praćeni i analizirani posle 6, 12 i 24 meseca. Detaljno su predstavljene korišćene statističke metode.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljani svi dobijeni rezultati.

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 220 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „**Analiza uticaja patanatomskog supstrata i funkcionalnog statusa bolesnika u odnosu na vrstu operacije i rezultate hirurškog lečenja emfizema pluća**“, autora mr dr Slaviše Bašćarevića, konstatuje se da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 8%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, korišćenja termina, skraćenica i standardizovanih opisa procedura i protokola što je u skladu sa članom 9. Pravilnika.

Na osnovu svega navedenog, a u skladu sa članom 8. stav 2. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu, konstatuje se da

izveštaj ukazuje na originalnost doktorske disertacije, te se propisani postupak pripreme za njenu odbranu može nastaviti.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Urađena je retrospektivno-prospektivna studija, koja je uključila 58 pacijenata sa emfizemom pluća, koji su u toku desetogodišnjeg perioda operisani u Klinici za grudnu hirurgiju, Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije u Beogradu i praćeni u dvogodišnjem postoperativnom periodu.

Dobijeni rezultati pokazali su da je svih 58 pacijenta (100%) ostvarilo pozitivan ishod operacije. Kod 19 pacijenata učinjena je bulektomija, jednostrana LVRS kod 31, a sekvencijalna obostrana LVRS kod 8 pacijenata - srednji interval od 8 meseci. Preovlađivao je muški pol (72.4%), prosečna starosna dob pacijenata u grupi bulektomije - 47 godina a u grupama sa LVRS (56 i 53 godina). Od 58 analiziranih osoba, skoro svi su bili aktivni ili bivši pušači. Prosečan BMI iznosio je 23.6, terapiju steroidima (69%), komorbiditete (51.7%) ispitanika. Postoperativne komplikacije: reoperacija zbog krvarenja (3,4%), srčana aritmija (51,6%), pneumonija (8.6%), atelektaza (10.3%), empijem (1.7%), subkutani emfizem (22.4%), „air leakage” > 7 dana (60%), dužina hospitalizacije (9-13 dana, min 5 max 30), mortalitet (0%). Uzgredni PH nalaz u 6,9% slučajeva a koegzistirajući karcinom pluća (1.72%). Nakon 6 meseci od operacije došlo je do statistički značajnih poboljšanja u vrednostima FEV1, 6MWT, MMRC, BMI, kvaliteta života ali sa konstantnim padom u 12 i 24 mesecu.

Prosečno povećanje FEV1 nakon 24 meseca od primene bulektomije, jednostrane i obostrane LVRS (210mL/230mL/550mL). Prosečni porast parametra 6MWT po grupama 24 meseca od operacije (42.26m/48.61m/43.50m). Jednogodišnji pad FEV1 je značajan u grupi bilateralne LVRS (240 ml/g), ali nije bio značajan u grupi bulektomije i jednostrane LVRS (80 ml/g). Nakon operacije prosečni BMI ima trend porasta, postoji statistički značajan pad dispneje. Nakon operacije 89.5% do 100% pacijenata nije koristilo steroidnu terapiju a 63.2% - 75% pacijenata su se izjasnili, da im je kvalitet života bolji ili mnogo bolji.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U prikazu ove disertacije tokom dvogodišnjeg praćenja, bulektomija i jednostrani LVRS imali su rezultate uporedive kao i sekvencijalni bilateralni LVRS, obzirom na funkciju pluća, zdravstveno stanje, brži oporavak i smanjeni morbiditet. Prosečne preoperativne vrednosti parametara, u odnosu na postoperativne, u najvećem broju se značajno razlikuju (poboljšavaju) nakon 24 meseci od operacije. Nakon primene obostrane LVRS prosečno odstupanje FEV1 od početne vrednosti nakon operacije, veće je u svim terminima od proseka nakon bulektomije i jednostrane LVRS. Prosek odstupanja FEV1 od početne vrednosti, izraženo u litrima, se od početne vrednosti u 6 mesecu (0.61L ili 610ml), povećava nakon 12 meseci (0.79L ili 790mL), ali ne značajno, već blizu statističke značajnosti $p=0.054 > 0.05$,. Nakon 24 meseca od operacije prosečno odstupanje se značajno smanjuje (0.55L, ili za 240mL $p=0.007$) u odnosu na prosek u 12. mesecu, ali nema značajne razlike u odnosu na prosek u 6 mesecu od ove operacije. U 12 mesecu, promene u bilateralnoj grupi više nisu bile značajne, dok su promene u jednostranoj grupi još uvek značajno poboljšane. Pad FEV1 tokom prve postoperativne godine bio je značajan u bilateralnoj grupi (240 ml/g), ali nije bio značajan u grupi bulektomije i jednostranoj grupi (80

ml/g), što je sličan trend kao i u analiziranim radovima. (Goldstein i sar. 2003, Geddes i sar. 2000)

Prema rezultatima disertacije kao što se vidi iz navedenih podataka 6 minutnog hoda, pacijenti su imali korist od operacije koja se sa postepenim padom održala iznad početnih vrednosti i 24 meseci od operacije, pri čemu je najviši porast u grupi obostrane LVRS ali i sa najvišim jednogodišnjim padom vrednosti u odnosu na druge dve analizirane grupe. Udaljenost 6 minutnog hoda znatno se povećavala u godini operacije i do 24 meseca nakon LVRS-a, a vrednosti se vraćaju blizu početnih vrednosti nakon srednjeg perioda od 36 meseca. NETT istražitelji su primetili da su hirurški pacijenti, za razliku od medikalnih pacijenata, imali više koristi i tokom dugoročnog praćenja (Neunheim i sar. 2006).

LVRS kod 88% pacijenata značajno poboljšava dispneju tokom 6 meseci postoperativno a 5 godina nakon operacije, samo 15%-20% pacijenata prijavljuje lošiji rezultat. Znatno je manje pacijenata sa značajnom dispnejom koji su bili podvrgnuti bilateralnoj operaciji u poređenju sa jednostranom (11% prema 44%). U prikazanoj disertaciji analiza je pokazala da nakon učinjene operacije postoji statistički značajan pad dispneje u svim grupama 6. meseci nakon operacije. (Tutic i sar. 2006)

Leierson i sar. 2000. su primetili da je poboljšanje kvaliteta života povezano sa povećanom iskorišćenošću kiseonika i smanjenom upotrebom kortikosteroida. U ovoj disertaciji nakon 24 meseca od hirurške intervencije bulektomije, 63.2% pacijenata su se izjasnili, da im je kvalitet života mnogo bolji. Kada je u pitanju primena jednostrane LVRS, nakon 24. meseca 61.3% pacijenata je izjavilo da im je kvalitet života bolji ali to nije značajna većina u odnosu na broj onih koji su smatrali da je kvalitet života mnogo bolji (38.7%). Nakon primene obostrane LVRS, najveći broj pacijenata se izjasnio da im je kvalitet života bolji (75%), ili mnogo bolji (25%) što je značajno više u odnosu na one koji su se izjasnili da nema promene u kvalitetu života.

Još uvek postoje značajne polemike o ulogama jednostrane, sekvencijalne i bilateralne operacije smanjenja volumena pluća. Mnogi autori (Lowdermilk i sar. 2000, Argenziano i sar. 1997) zagovaraju bilateralnu operaciju smanjenja volumena pluća, zbog većih kratkoročnih poboljšanja u spirometriji, volumenu pluća, dispneji, kvalitetu života i preživljavanju. Pacijenti sa teškim emfizemom pokazuju klinički značajnu korist i nakon jednostranog LVRS-a uz subjektivno i objektivno poboljšanje i negiranje potrebe za kontralateralnom intervencijom tokom perioda posmatranja od 3 godine (Geisera i sar. 2001). Uloga sekvencijalnog jednostranog smanjenja još uvek je nejasna jer u literaturi postoji nedostatak podataka (Soon i sar. 2003).

U analizi ove disertacije rezultati sugerišu da se ciljevi mogu postići jednostranim LVRS-om tokom najmanje 2 godine i da je korisni efekat LVRS još uvek prisutan. Stopa pada analiziranih vrednosti ubrzava nakon jedne godine pa se i predlaže da vreme sekvencijalne operacije bude u vreme maksimalnih poboljšanja (tj. otprilike u prvoj godini), da se pokuša usporiti pad objektivnih fizioloških parametara i subjektivnih zdravstvenih nalaza uz dugotrajnu korist.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Bascarevic S., Ercegovic M., Hoda M.A., Savic M., Vesovic R., Milenkovic V., Moromila M., Popovic M., Gompelmann D., Madzarevic P. Twenty four-month follow-up after bullectomy, unilateral and bilateral lung volume reduction surgery: a single-center retrospective analysis of consecutive cases. *Eur J Med Res*, 2024; 29(1): 279. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01879-4>

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Analiza uticaja patanatomskog supstrata i funkcionalnog statusa bolesnika u odnosu na vrstu operacije i rezultate hirurškog lečenja emfizema pluća“ mr dr Slaviše Baščarevića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju izbora vrste hirurškog lečenja u odnosu na različite patoanatomske supstrate i funkcionalni status bolesnika sa emfizemom pluća. Tokom dvogodišnjeg praćenja, bulektomija i jednostrani LVRS imali su rezultate uporedive kao i sekvencijalni bilateralni LVRS, obzirom na funkciju pluća, zdravstveno stanje, brži oporavak i smanjeni morbiditet. Rezultati sugerišu da se ciljevi mogu postići jednostranim LVRS-om tokom najmanje 2 godine i da je koristan efekat LVRS još uvek prisutan. Sve primenjene hirurške metode bile su praćene niskim stepenom postoperativnog morbiditeta i bez mortaliteta. Na osnovu zaključaka studije može se predložiti protokol izvodjenja LVRS na kontralateralnoj strani ako i kada pacijent želi i pod uslovom da su kriterijumi za izbor još uvek ispunjeni. Uspešan LVRS ne menja prirodu bolesti ali ima potencijal da dovede pacijente do boljeg nutritivnog stanja. Rezultati ove doktorske teze pokazuju da rezultati preoperativno sprovedenih ispitivanja u korelaciji sa morfologijom emfizema, uz analizu patoanatomskog supstrata i primenjene vrste operacije, doprinose identifikaciji bolesnika koji će uz prihvatljiv hirurški rizik, imati korist od hirurškog lečenja.

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

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

U Beogradu, 17.06.2024.god.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Tatjana Adžić Vukičević

Prof. dr Maja Ercegovic

Doc. dr Milan Savić

Doc. dr Nebojša Marić
