

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ИЗБОРНОМ ВЕЋУ

ПРЕДМЕТ:
ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу, одржаној дана 14.04.2010. године, одлуком бр. 01-2549/3-20, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „*Системски ефекти хроничне опструктивне болести плућа*“ кандидата мр Ивана Чекеревца, асистента на предмету Интерна медицина, у следећем саставу:

- 1. Доц. Др Марина Петровић;** доцент Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник комисије
- 2. Проф. Др Зорица Лазић;** редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
- 3. Проф. Др Владимир Јаковљевић;** ванредни професор Медицинског факултета у Београду за ужу научну област Физиологија, члан
- 4. Проф. Др Дејан Баскић;** ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
- 5. Доц. Др Миодраг Вукчевић;** доцент Медицинског факултета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Ивана Чекеревца и подноси Изборном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата мр Ивана Чекеревца под називом „*Системски ефекти хроничне опструктивне болести плућа*“ представља прву проспективну студију код нас у којој су анализирани системске манифестације хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП). Хронично ограничење протока ваздуха карактеристично за ХОБП проузроковано је мешавином болести малих дисајних путева (опструктивни бронхиолитис) и деструкцијом паренхима (емфизем), при чему учешће сваке компоненте варира од особе до особе. Оваква дефиниција ХОБП углавном се фокусира на плућа, тако да није изненађење да је процена тежине и прогнозе болести до сада се заснивала углавном на основу плућних параметара као што је форсирани експиријумски волумен у првој секунди (FEV_1) или парцијални притисак кисеоника у артеријској крви (PaO_2). Међутим, резултати савремених студија показали су да је ХОБП често повезан са значајним ванплућним поремећајима који су названи „системски ефекти ХОБП“. Показано је постојање следећих системских ефеката ХОБП: системска инфламација, нутритивни поремећаји, пре свега губитак телесне масе и промена у телесном саставу оболелих, дисфункција скелетних мишића, ефекти на друге органске системе (ендокрини, кардиоваскуларни, хематопоезни, остеоскелетни).

Специфичност и значај овог истраживања представља свеобухватан приступ: **а)** системским манифестацијама ХОБП : процена стања ухрањености, периферних скелетних мишића, системске инфламације, системског оксидативног стреса, **б)** коморбидитетима удруженим са ХОБП (болести кардиоваскуларног, остеоскелетног, ендокриног и хематопоезног система, анксиозно-депресивни поремећаји), **ц)** анализирању утицаја великог броја параметара за процену системских ефеката ХОБП на квалитет живота и морталитет, а тиме и реалнију процену тежине болести у односу на досадашње параметре, као што су FEV_1 и PaO_2 .

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оргиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „ Medline“ и „Cochrane database of systematic reviews“ помоћу следећих кључних речи: „systemic effects of COPD, „comorbidity of COPD”, “prognostic values of systemic effects of COPD”, “systemic inflammation in COPD”, “ systemic oxidative stress in COPD”, “ nutritional status in COPD patients”, „peripheral muscle dysfunction in COPD patients” утврђено је да до сада није спроведена проспективна студија у којој је анализирана повезаност тежине ХОБП са системским манифестацијама, испитивање утицаја системских ефеката ХОБП на прогресију болести (поремећај плућне функције и гасне размене), квалитет живота и морталитет.

На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата мр Ивана Чекереваца, у наслову „*Системски ефекти хроничне опструктивне болести плућа*“, представља резултат оригиналног научног рада на пољу унапређења процене тежине и прогнозе болесника са ХОБП.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А) Мр Иван Чекеревац, лекар специјалиста Интерне медицине, запослен на Медицинском факултету у Крагујевцу на месту асистента на предмету Интерна медицина аутор је или коаутор укупно шест научних радова из области пулмологије од чега су три публикована у часописима са „ SCI“ листе.

У области пулмологије објавио је 6 радова и то: 5 оригиналних истраживања и један приказ случаја.

- У првој студији која је објављена у часопису категорије **M24** испитиван је утицај примене кисеоника на промену парцијалног притиска угљен-диоксида у артеријској крви. Укупно је посматрано 93 болесника у 104 пријема због акутног погоршања хроничне респирацијске инсуфицијенције. Највећи број болесника (89,4%) је имао ХОБП. Резултати студије су показали да контролисана примена кисеоника у болесника са тешком респирацијском инсуфицијенцијом у великој мери смањује ризик од непожељног пораста $PaCO_2$, али га сасвим не искључује. Почетне вредности PaO_2 и $PaCO_2$ нису поуздани показатељи начина реаговања болесника на примену кисеоника.
- Друга студија публикована у форми оригиналног рада у часопису **категирија M24** испитивала је утицај параметара плућне функције, стања ухрањености и периферних скелетних мишића на толерисање на напора и степен диспноје код 30 болесника са ХОБП. Нађена је значајна повезаност између параметара плућне функције и толерисања напора.

Степен опструкције дисајних путева и хиперинфлација плућа значајно су утицали на појаву диспноје у миру, а посебно након оптерећења. Нађена је значајна повезаност између степена атрофије мишића натколоне регије и толерисања напора. Болесници са израженијом бронхоопструкцијом, хиперинфлацијом плућа и оштећеном мембранском дифузијом имали су већи израженију атрофију мишића натколоне регије.

- Трећа студија публикована у форми оригиналног рада у часопису категорије **M24** испитивала је утицај гојазности и промене телесног састава на плућну функцију, степен диспноје и квалитет живота код болесника са ХОБП. Испитивањем у студији пресека обухваћено је 79 болесника са ХОБП у стабилној фази болести. Највећу учесталост гојазних (50%) нађена је код болесника у првом стадијуму ХОБП, а најмања у четвртном стадијуму (10%). Губитак мршаве телесне масе нађена је и код нормално ухрањених, као и болесника са прекомерном телесном масом. Гојазни болесници са ХОБП имали су лошији квалитет живота, већи степен диспноје у односу на остале болеснике са ХОБП. Резултати ове студије су указали на значај процене системских манифестација (стања ухрањености) код болесника са ХОБП.
- Четврта студија публикована у форми оригиналног рада у часопису категорије **M24** испитивала је факторе ризика за појаву можданих метастаза код болесника са IIIA стадијумом немикроцелуларног карцинома плућа након завршене хирушке и хемиозрачне терапије. Испитивањем је обухваћено 107 болесника, а добијени резултати су показали да су независни фактори ризика за појаву можданих метастаза несквамозелуларни карцином плућа, нодални статус N1-N2, постоперативна зрачна терапија без преоперативне зрачне терапије.
- У петој студији испитиван је прогностички значај хромогранина А у болесника са немикроцелуларним карциномом плућа. Испитивањем је било обухваћено 236 болесника III/IV стадијум болести, лечених хемиотерапијом или комбинованом хемио-зрачном терапијом. Добијени резултати су показали да је ткивну експресију хромогранина А имали 15,25% испитиваних болесника, а да је једногодишње и двогодишње преживљавање било значајно веће у групи болесника са експресијом хромогранина А и процентом туморских ћелија > 50%. Рад је публикован у часопису (**категирија 52**).
- Приказ случаја пацијента са Картагенеровим синдромом који је дијагностикован у Центру за плућне болести КЦ Крагујевац веродостојно показује значај добро узетих анамнестичких података, као и адекватних дијагностичких процедура у откривању ретких синдрома. У форми усмене презентације случај овог пацијента приказан је на Петом

Конгресу интерне медицине за југо-источну Европу, који је одржан 2009. у Београду, а такође објављен и у часопису (**категија 51**).

У вези са претходним научним и стручним активностима др Ивана Чекереваца у области пулмологије, важно је напоменути следеће:

- У јуну 2008. одржао је предавање по позиву под називом: „Терапија опструктивне апнеје у спавању“ на Националном конгресу интерне медицине, одржаном на Златибору..
- У марту 2009. одржао је два предавања под називом: „Гојазност и ХОБП“ и „Респираторне инфекције у детињству и оштећење плућне функције“ на Петом Конгресу интерне медицине за југо-источну Европу који је одржан у Београду.
- Са успехом је завршио школу „Неинвазивне механичке вентилације“ у организацији Европског респираторног удружења у ХанOVERу, Немачка 2006.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Чекеревац И**, Јаковљевић В, Лазић З, Новковић Љ, Радовановић Д. Рекурентне респираторне инфекције са тешким оштећењем функције плућа- Картагенеров синдром. Медицински преглед 2008; 61 (5-6): 295-298. **(M51- 2 бода)**

2. Лазић З, **Чекеревац И**, Новковић Љ, Ћупурдија В. Ефекат примене кисеоника на висину капније код болесника са погоршањем хроничне респираторне инсуфицијенције. Војносанитетски преглед 2008; 65 (7): 521-524. **(M24 – 2 бода)**

3. **Чекеревац И**, Лазић З, Новковић Љ, Петровић М, Ћупурдија В, Китановић Г, Тодоровић З, Гајовић О. Толерисање напора и диспноја код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа. Војносанитетски преглед 2010; 67(1): 1-10.

(M24 - 2 бода).

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду остали су исти. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном.

Докторска дисертација мр Ивана Чекеревца написана је на 180 страна укључујући и библиографске податке и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеве истраживања, Материјал и методе рада, Резултате, Дискусију, Закључке и Литературу.

Рад садржи 61 табелу и 91 графикон, а у поглављу „Литература“ цитирано је 271 библиографских јединица из иностраних стручних публикација.

У УВОДНОМ делу и теоретском разматрању кандидат је кратко, јасно и прецизно, користећи најсавременије литературне податке изложио савремена сазнања о системским ефектима ХОБП: системска инфламација, нутритивни поремећаји, дисфункција скелетних мишића, ефекти на друге органске системе (ендокрини, кардиоваскуларни, хематопоезни, остеоскелетни). Описано је постојање и улога системске инфламације у ХОБП, укључујући системски оксидативни стрес, повећање нивоа проинфламаторних цитокина у циркулацији. Прегледом савремене литературе дато је објашњење зашто оболели од ХОБП имају већи ризик за коронарну болест и који су то заједнички фактори ризика за обе болести. Описан је потенцијални системски ефекат ХОБП на ЦНС, који је повезан са високом преваленцом депресије нађеном код оболелих од ХОБП. Описани су могући узроци остеопорозе код болесника са ХОБП као што су малнутриција, пушење, терапија гликостероидима и системска инфламација.

Објашњење за селективни губитак мишићне масе, описан је као последица промене у нивоу и /или активности хормона: инсулин, хормон раста, тестостерон. Литературни подаци приказују да губитак телесне масе представља негативни прогностички фактор за преживљавање оболелих од ХОБП, независно од тежине болести на основу FEV_1 и PaO_2 .

У другом поглављу јасно су изложени ЦИЉЕВИ истраживања као и конкретни задаци који су у складу са постављеним циљевима; утврдити учесталост системских ефеката у ХОБП као што су дисфункција скелетних мишића, поремећај нутритивног стања, системска инфламација и дисфункција других органских система, као и анализирање утицаја системских ефеката ХОБП на прогресију болести (степен опструкције у дисајним путевима), квалитет живота, морбидитет и морталитет оболелих.

МЕТОДОЛОГИЈА рада је врло јасно и прецизно изнесена. Студија је обухватила 39 болесника са ХОБП, који су лечени у Центру за плућне болести, Клинички Центар

Крагујевац. Извођење ове студије одобрио је Етички одбор Клиничког центра Крагујевац. Испитивање је вршено на годину дана у стабилној фази болести. Код свих испитаника урађено је испитивање плућне функције, квалитет живота, степен диспноје и толерисање физичког напора. Такође, анализирани су системски ефекти ХОБП, наведени у обележју испитивања. Обележја испитивања су: процена плућне функције, процена гасне размене, испитивање квалитета живота, процена степена диспноје, толерисање физичког напора, процена стања ухраћености, процена системске инфламације, процена системског оксидативног стреса, ехокардиографски преглед, испитивање остеоскелетног система – остеодензитометрија, процена периферних скелетних мишића, испитивање хеаматопоезног система, испитивање ендокриног система, као и процена депресије и анксиозности.

РЕЗУЛТАТИ истраживања су јасно и детаљно изнети и документовани великим бројем табела (61) и графикона (91). Добијени резултати су статистички обрађени кроз најсавременије статистичке показатеље и дају податке о анализираној групи. Анализа тежине ХОБП и BODE индекса показала је да постоји статистички значајна разлика за средње вредности BODE индекса између група са тешком и веома тешком ХОБП.

Нађена је статистички значајна разлика за средње вредности BМI, MТCСА, MТCСА/површина фемура и СНI између група са различитом тежином ХОБП.

Добијени резултати су показали да оболели од ХОБП са повећањем тежине болести имају израженије анксиозно - депресивне поремећаје, и да болесници са депресивним поремећајем имају лошији квалитет живота. Показана је статистички значајна разлика за скорове MMRC, диспноју у мири, диспноју при напору, Δ Vorg и праћену дистанцу током 6 MWT. Није нађена статистички значајна повезаност између маркера системске инфламације и системског оксидативног стреса. Постоји статистички значајна негативна повезаност између IL-1 β и FEV1 %, као и CRP у серуму и FEV1%. Нађена је статистички значајна негативна корелација вредности TNF- α у плазми и BМI. Процеђивањем повезаности системске инфламације и квалитета живота код болесника са ХОБП нађена је статистички значајна корелација између CRP и укупног скорa SGRQ.

Процеђивањем повезаности стања ухраћености и коштане масе нађена је значајна корелација BМI и BMD. Не постоји значајна разлика у преваленци остеопророзе у односу на стање ухраћености болесника са ХОБП, што значи да су развој остеопророзе и BМI независни. Процењујући повезаност нивоа Hgb и степена диспноје нађена је значајна негативна корелација повезаности између вредности хемоглобина и степена диспноје при напору процеђена Vorg скалом. Болесници са ХОБП са нижим вредностима хемоглобина

имају већи степен диспноје. Постоји значајна позитивна корелација вредности лептина у плазми и ВМІ у групи мушкараца. Морталитет оболелих од ХОБП зависи од МТSCА, квалитета живота, BODE индекса и степена диспноје при свакодневним активностима, процењене помоћу MMRC.

У поглављу ДИСКУСИЈА анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су јасни и указују на значај испитивања системских манифестација ХОБП.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација у наслову „ Системски ефекти хроничне опструктивне болести плућа“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања приказани су у следећим закључцима:

- Ниво системске инфламације код болесника са ХОБП се значајно повећава са тежином болести.
- Болесници са ХОБП са већим степеном системске инфламације лошије толеришу физички напор.
- Гојазност потенцира системску инфламацију код болесника са ХОБП.
- Степен анксиозно - депресивних поремећаја код болесника са ХОБП се значајно повећава са повећањем тежине болести.
- Са повећањем тежине ХОБП расте учесталост остеопорозе.
- Болесници са ХОБП са очуваном мишићном масом имају већу густину коштане масе.
- Хипогонадизам је повезан са губитком мишићне масе код мушкараца оболелих од ХОБП.
- Анксиозност код болесника са ХОБП је повезана са већим степеном диспноје, лошијим толерисањем напора и лошијим квалитетом живота.
- Атрофија мишића натколоне регије значајно утиче на погоршање квалитета живота и смртност код болесника од ХОБП, независно од стања ухрањености и степена бронхоопструкције.
- Смртност болесника значајно зависи од BODE индекса.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Примењивост добијених резултата може се видети у следећим показатељима:

- Ниво системске инфламације код болесника са ХОБП се значајно повећава са тежином болести, што може да укаже на повећани ризик за настанак коморбидитета као што су: болести кардиоваскуларног система, остеопорозе, анемије, атрофије и поремећене функције скелетних мишића, анксиозно-депресивних поремећаја.
- Коришћење дуготрајне оксигенотерапије у кућним условима значајно смањује степен системске инфламације код болесника са веома тешком ХОБП, што може значајно да утиче на системске ефекте ХОБП и коморбидитет.
- Испитујући параметре који значајно утичу на морталитет издвојио се BODE индекс, који би због своје једноставности и обухватања системских манифестација ХОБП могао бити уведен као прогностички фактор и индекс процене тежине болести при свакодневном раду.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Прелиминарни резултати истраживања су приказани у форми усмених презентација и постера на националним и међународним конгресима. Коначни резултати истраживања биће такође презентовани на сличним скуповима, а планирано је и објављивање верзије рада као оригинално истраживање у часопису од међународног значаја.

ЗАКЉУЧАК

Докторска дисертација кандидата мр Ивана Чекеревца под називом “*Системски ефекти хроничне опструктивне болести плућа*“ представља оригинални допринос потпунијем сагледавању системских ефеката хроничне опструктивне болести плућа и њиховом повећаном ризику за равој кардиоваскуларних болести, остеопорозе, потхрањености, периферне мишћне слабости, когнитивних поремећаја, анемије и многих других стања. Методологија за коју се кандидат одлучио дала је могућност да се дође до веома значајних података, да се опробаним статистичким методама провере и на основу свега тога донесу критични закључци.

На основу свега изложеног Комисија са задовољством предлаже Изборном већу да прихвати извештај о оцени завршене докторске дисертације под називом “*Системски ефекти хроничне опструктивне болести плућа*“ кандидата мр Ивана Чекеревца и одреди комисију за јавну одбрану.

У Крагујевцу,

30.05.2010.год.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ :

Доц. Др Марина Петровић, председник
Доцент Медицинског факултета у Крагујевцу

Проф. Др Зорица Лазић, члан
Редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу

Проф. Др Владимир Јаковљевић, члан
Ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу

Проф. Др Дејан Баскић, члан
Ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу

Доц. Др Миодраг Вукчевић, члан
Доцент Медицинског факултета у Београду
