

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 22.12.2020. godine, broj 9700/12OD, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„KLINIČKA EFIKASNOST INTRAARTIKULARNIH APLIKACIJA KONCENTRATA
ASPIRATA KOSTNE SRŽI, PLAZME OBOGAĆENE TROMBOCITIMA I
PREPARATA HIJALURONSKE KISELINE U LEČENJU OSTEOARTRITISA
KOLENA“**

kandidata ***dr Olivera Dulića***, zaposlenog u Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog Centra Vojvodine u Novom Sadu. Mentor je ***Akademik Prof.dr Marko Bumbaširević*** sa Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu a komentor je ***Prof. dr Miroslav Milankov*** sa Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. ***Prof. dr Milan Apostolović***, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. ***Prof. dr Nemanja Damjanov***, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji
3. ***Doc. dr Predrag Rašović***, sa Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Olivera Dulića napisana je na ukupno 161 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 98 tabela, 35 grafikona i jedna 8 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **Uvodu** je prikazana definicija, epidemiologija, etiologija i patogeneza te klinička slika i terapijske opcije za osteoartritis kolena (OA), sa jasno navedenim klasifikacijama i osnovnim dijagnostičkim parametrima ove bolesti. Na adekvatan način je i u potpunosti opisano konzervativno i hirurško lečenje osteoartritisa kolena sa posebnim osvrtom na mogućnosti davanja intraartikularne terapije kao jedne od opcija lečenja.

Takođe je prikazan detaljan opis regenerativnih procedura u lečenju ove bolesti sa opisom osnova regenerativne medicine i jasnim i sveobuhvatnim prikazom sastava, načina dobijanja i mehanizma delovanja tri istraživane regenerativne procedure: koncentrata aspirata koštane srži (BMAC), plazme obogaćene trombocitima (PRP) i preparata hijaluronske kiseline (HA).

U uvodu je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za rezultate kliničkih istraživanja o efikasnosti ove tri terapijske opcije kroz prikaze komparativnih studija, randomizovanih kliničkih studija, sistematskih pregleda i meta-analiza koje su dostupne u literaturi.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja kliničke efikasnosti pomenutih regenerativnih formulacija u terapiji osteoartritisa kolena u odnosu na preinterventni period, upoređivanja kliničke efikasnosti BMAC, PRP i HA u homogenim grupama pacijenata tokom vremena, ispitivanja kvaliteta života pacijenata tretiranih ovim regenerativnim preparatima, kako u odnosu na preinterventni period tako i međusobno. Takođe su kao ciljevi navedeni i ispitivanje uticaja indeksa telesne mase, težine OA kolena i godina starosti na kliničku efikasnost BMAC kao i uticaj lokacije injekcionog portala na zglobov kolena kod davanja BMAC terapije na konačni klinički rezultat.

U poglavlju **Materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji po tipu blok-randomizacije koja je sprovedena u Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog centra Vojvodine. Detaljno su opisani kriterijumi uključenja i isključenja u studiju, dat je "flow"diagram studije. Za terapijski modalitet BMAC, opisana je metoda aspiracije koštane srži, metoda pripreme BMAC, kontrole kvaliteta uzorka, metode intraartikularne aplikacije kao i postinterventnih preporuka za sve pacijente. Slično, opisan je metod pripreme i davanja PRP injekcije kao i sadržaj preparata HA. U metodologiji je takođe opisan način prikupljanja rezultata kao i metode statističke obrade.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Vojvodine kao i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju. Svi upitnici koji su korišćeni u studiji su detaljno opisani, a pojašnjen je i način skorovanja. Za validaciju rezultata korišćene su standardne skale koje se koriste u gotovo svim istraživanjima u vezi sa bolestima kolena: **Visual Analog Scale Pain (VASp)** skala, **WOMAC** (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, version 3.1) skala, **KOOS sveukupna skala** (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score Overall-KOOS overall ili KOOSo) u okviru koje su posebno izdvojeni rezultati **KOOS bol skale** (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score skala bola - KOOS pain ili KOOSp) , **IKDC** (International Knee Documentation Committee) skala. Za ocenu kvaliteta života pacijenta, korišćena je **SF 36** (Short Form 36) skala (RAND verzija). Pored ovih skala, nakon poslednje kontrole a 12 meseci nakon intervencije, pacijenti su se izjašnjavali da li bi ponovili intervenciju sa tri moguća odgovora: **da**, **ne** i **možda**. Pacijenti su tokom trajanja istraživanja prijavljivali eventualne neželjene događaje a u vezi sa kolenom ili prirodom procedura, kao i korišćenjem lekova protiv bolova i fizikalne terapije.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni 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 254 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U ispitivanju je učestvovalo ukupno 175 pacijenata koji boluju od OA kolena i koji su ispunjavali zadate kriterijume uključenja. Pacijenti su primili tri vrste injekcija koji su ranije spomenute. Među grupama nisu utvrđene statistički značajne razlike u odnosu na godine starosti, indeksa telesne mase i težine oboljenja.

Takođe, među grupama nisu uočene razlike u odnosu na bol prilikom uboda ili ubrizgavanja terapijskog sadržaja. U rezultatima grupe BMAC su dati opisi viabilnosti i totalnog broja nuklearnih ćelija (TNC), kao i markera za populaciju mezenhimalnih matičnih ćelija. Takođe je dat i rezultat prosečnog broja trombocita u perifernoj krvi kao i posle centrifugiranja i koncentracije leukocita neophodnih za klasifikaciju sastava PRP. Nije utvrđeno postojanje značajnijih komplikacija ili neželjenih efekata niti jedne od datih terapija.

U pogledu merenja skalom bola, kako preinterventno tako i nakon 3,7, 14, i 21. dan, nije utvrđena razlika u preinterventnom bolu kod tri grupe ali je utvrđena statistički značajna razlika između preinterventnih vrednosti i vrednosti nakon intervencije u posmatranim periodima sa značajnijim smanjenjem bola kod BMAC grupe.

Slična distribucija rezultata je dobijena i kod svih drugih subjektivnih skala stanja kolenog zgloba sa značajnim razlikama postinterventnih vrednosti u odnosu na preinterventne vrednosti u smislu poboljšanja funkcije kolena i smanjenja bola koji traju do kraja posmatranog perioda uz statistički značajne razlike kako u poređenju vrednosti pre intervencije i nakon intervencije tako i između samih interventnih grupa. Po rezultatima, sve tri intervencije su efikasne u odnosu na preinterventni period, najefikasnija terapija je BMAC terapija u odnosu na druge dve dok je terapija PRP terapija u većini merenja efikasnija u odnosu na HA terapiju ali bez statističke značajnosti pogotovo u merenjima po protoku vremena. Slična distribucija je dobijena i kod merenja parametara kvaliteta života. U vezi sa unutargrupnim merenjima same BMAC terapije, gde su pacijenti randomizovani prema mestu davanje inekcije u koleno u tri grupe te je meren uticaj lokacije portala injekcije na kliničku efikasnost, nije utvrđena razlika u efikasnosti u odnosu na mesto aplikacije terapije. Unutargrupno ispitivanje kliničke efikasnosti kod BMAC grupe po starosti, indeksu telesne mase i težini artroze je pokazalo da mlađi pacijenti sa lakšim stepenom OA i manjom

telesnom masom daju bolji terapijski odgovor. Statistički značajno manji broj pacijenata BMAC grupe je imao potrebu da nakon intervencije koristi NSAID lekove. Nije bilo značajnosti u izjašnjenju pacijenata da bi nakon isteka 12 meseci ponovili intervenciju, najveći deo pacijenata sve tri grupe su se izjasnili da bi intervenciju ponovili.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Pretraživanjem medicinskih baza poput MEDLINE, EMBASE, PubMed ili Google Scholar, postojalo je samo još jedno (Anz AW i sar.) direktno istraživanje različitih a najčešće korišćenih bioregenerativnih intraartikularnih injekcija u kliničkoj praksi po standardima koji mogu da se smatraju najvišima za pravilno naučno zaključivanje. Svaka od opisanih regenerativnih terapija je pojedinačno poređena sa nekim od popularnih intraartikularnih injekcija (kortikosteroid ili slani rastvor) ali direktno poređenje do sada je publikovano samo jednom u časopisima koji su indeksirani i vidljivi pretraživanjem.

Usporedna analiza disertacije sa rezultatima iz literature je rađena po sledećim pitanjima: bezbedonosni profil intervencija, analiza imedijentnog analgetskog efekta terapije BMAC, analize kliničkih efekata sve tri terapije u odnosu na ranija istraživanja, analiza rezultata BMAC terapija u odnosu na lokalizaciju injekcionog portala, analiza rezultata BMAC grupe u odnosu na težinu OA kolena, indeks telesne mase i godine starosti pacijenta, analiza rezultata sa poređenjem rezultata iz literature u odnosu na poboljšanje kvaliteta života kao i spremnost pacijenta da nakon završenog ispitivanja ponovi terapiju.

Kada je u pitanju bezbedonosni profil regenerativnih intervencija, meren kroz pojavu ili odsustvo neželjenih efekata terapije, izostanak značajnijih neželjenih efekata je u skladu sa istraživanjima (Centeno i sar., Filardo i sar. Shapiro i sar.) gde se niti u jednom od istraživanja sa velikim brojem pacijenata ne uočavaju pojave značajnijih neželjenih efekata kako kratkoročnih tako i dugoročnih u odnosu na druge intraartikularne terapije.

Imedijentan analgetski efekat BMAC koji je izmeren u disertaciji je poređen sa nalazima iz literature gde je u nekoliko radova dato moguće objašnjenje ovog fenomena (Ji RU Rong i sar., Wei Guo i sar., Gang Chen i sar. kao i Centeno i sar.)

Kada je u pitanju klinička efikasnost BMAC terapije u odnosu na preinterventni period ili u odnosu na druge terapije, rezultati iz disertacije su u skladu sa nalazima iz literature (Centeno

i sar., Kim Joe-Do i sar., Hauser i sar itd) . Sličan rezultat je dobijen kada je u pitanju direktno poređenje BMAC i PRP terapije sa rezultatom dobijenim u istraživanju Anz. i sar.

Rezultati iz doktorske disertacije u odnosu na kliničku efikasnost PRP terapije su pažljivo diskutovani sa obzirom na činjenicu da veliki broj istraživanja ukazuje na efikasnost u odnosu na preinterventne rezultate ali postoje razmimoilaženja u stavovima vezanim za efikasnost ove terapije u odnosu na HA, kao najčešće korišćeni komparator (Laudy i sar., Campbell i sar., Chang i sar. , Khosbin i sar. itd).

Po pitanju odnosa na terapijsku efikasnost BMAC u odnosu na lokaciju injekcionog portala, do sada to pitanje nije razmatrano u radovima dostupnim u literaturi. Nekoliko istraživanja slične tematike su se bavili preciznošću i tačnošću portala kada se injekcija daje bez ultrazvučnog navođenja, koji nisu bili predmet istraživanja u disertaciji sa obzirom da su korišćeni najčešći portali koji se određuju na osnovu anatomskih odrednica.

Rezultati iz disertacije po pitanju odnosa određenih faktora kao što su težina OA, indeks telesne mase i godine starosti pacijenta su takođe relativno malo ispitane u postojećoj literaturi. Postoji podudaranje nalaza iz disertacije sa nalazima Gursoy S. i sar. , Centena i sar. kao i Kim Joe-Do i sar. u vezi korelacije rezultata sa težinom artroze i indeksom telesne mase. Po pitanju promena u kvalitetu života, u do sada dostupnoj literaturi nije bilo podataka sa kojima bi se poredili rezultati istraživanja kada je u pitanju terapija BMAC. Slični rezultati kao u disertaciji su nađeni u istraživanjima Duif-a i sar., Kearey-a i sar. itd.

Po pitanju izjašnjenja pacijenata da ponove intervenciju nakon posmatranog perioda, a kao pretpostavljeni parametar sveukupnog zadovoljstva postignutim kliničkim parametrima, rezultati iz disertacija su u saglasnosti sa rezultatima nađenim u dostupnim istraživanjima iz literature (Themistocleous i sar. i Sampson i sar.).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Dulic O, Lalic I, Kecojevic V, Gavrilovic G, Abazovic D, Miskulin M, Maric D, Bumbasirevic M. Do knee injection portals affect clinical results of bone marrow aspirate concentrate injection in the treatment of osteoarthritis? A prospective randomized controlled study. *Regenerative Medicine*. 2020 Aug;15(8):1987-2000.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija " **Klinička efikasnost intraartikularnih aplikacija koncentrata aspirata kostne srži, plazme obogaćene trombocitima i preparata hijaluronske kiseline u lečenju osteoartritisa kolena**", dr Olivera Dulića, kao prvi ovakav rad u našoj zemlji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mehanizama delovanja regenerativnih terapija, mogućnostima njene primene, kliničkih parametara koji određuju potencijalnu efikasnost terapija, pravilne indikacije i metode primene ovih terapija. Sa obzirom na jačanje trendova korišćenja regenerativnih procedura u lečenju osteoartritisa kolena kod nas i u svetu kao i degenerativnih bolesti drugih velikih zglobova, ovo istraživanje predstavlja dobar vodič kroz eventualne dileme koje bi lekari kliničari mogli da imaju prilikom primene ovih metoda. Iz ove disertacije, lekari bi mogli da dobiju i jasan uvid u preporuke koje bi mogli da daju pacijentima koji imaju očekivanja ili želju da se podvrgnu nekoj od ovih terapija.

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, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Olivera Dulića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 14.02 2021.

Članovi Komisije:

Prof. dr Milan Apostolović

Prof. dr Nemanja Damjanov

Doc. dr Predrag Rašović

Mentor:

Akademik Prof.dr Marko Bumbaširević

Ko-mentor:

Prof.dr Miroslav Milankov

