

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.6.2016. godine, odlukom broj 5940/05 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Prediktivni zna aj klini kih i mikrobioloških karakteristika nosno-sinusne polipoze na ishod operativnog le enja“**

kandidata dr Bojana Pavlovi a, zaposlenogu Klinici za otorinolaringologiju imaksilofacijalnu hirurgiju Klini kog centra Srbije u Beogradu. Mentor je prof.dr Jovica Milovanovi , komentor je prof. dr Ivana irkovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

- 1.Prof. dr Vojko uki , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu.
- 2.Prof. dr Slobodanka uki , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu.
3. Prof. dr Rade Kosanovi , profesorStomatološkog fakulteta u Beogradu.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

## IZVEŠTAJ

### **A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Bojana Pavlovi a napisana je na ukupno 81 strani i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno dvadeset tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta je to hroni ni rinosinuzitis, njihova klasifikacija i kakve tegobe imaju osobe sa hroni nim rinosinuzitisom. Izneti su aktuelni epidemiološki podaci i pretpostavljeni etiopatogenetski faktori.

Definisana je nosno-sinusna polipoza, izneti su epidemiološki podaci i detaljna morfologija polipa.

Definisano je biofilm, iznet je istorijat prouavanja i saznanja o biofilmu. Opisane su faze formiranja, maturacije i disperzije biofilma, opisana njegova raznovrsnost i značaj biofilma u medicini. Izneta su saznanja o ulozi biofilma u hroničnom rinosinuzitisu.

Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za kvalitet života povezan sa zdravljem uopšte i na kvalitet života povezan sa rinosinuzitisom. Izneta je definicija i koncept kvaliteta života sa zdravljem. Navedeni su instrumenti merenja, a posebna pažnja je usmerena ka specifičnim upitnicima predviđenim za pacijente sa rinosinuzitisom.

Na adekvatan način je opisana hirurška tehnika lečenja nosno-sinusne polipoze: Funkcionalna endoskopska hirurgija sinusa-FESS. Prikazan je kratak istorijat tehnike, instrumentarijum, standardna terminologija, tehnika izvođenja, savremene indikacije i moguće komplikacije.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja povezanosti preoperativnih kliničkih karakteristika ispitanika sa nosno-sinusnom polipozom i mikrobioloških karakteristika *in vitro* formiranih biofilmova sinusne mukoze. Potom, od ispitivanja povezanosti mikrobioloških karakteristika *in vitro* formiranih biofilmova sinusne mukoze na uspešnost postoperativnog ishoda i kvalitet života. Kao sledeći cilj istraživanja je bilo utvrđivanje uticaja atmosfere inkubiranja, osetljivosti na antibiotike na sposobnost formiranja i produkciju biofilma. Kao poslednji cilj postavljena je kvantifikacija formiranih biofilmova izolovanih bakterija na nazalnim silikonskim splintovima.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o istraživanju koje je po tipu kohortne studije koja je sprovedena u Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Opisani su kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje iz studije. Opisani su instrumenti merenja, uzorkovanje, metodologija mikrobiološke obrade uzoraka, izolacija, identifikacija bakterija. Detaljno su opisane metode ispitivanja osetljivosti bakterija na antibiotike, metode ispitivanja sposobnost formiranja biofilma izolovanih sojeva bakterija, kao i uticaj atmosfere inkubiranja, subinhibitornih doza antibakterijskih lekova na sposobnost formiranja biofilma u *in vitro* uslovima. Opisan je način praćenja ispitanika. Ova studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključivanja u studiju.

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 170 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Koriste i upitnike za procenu kvaliteta života povezanih sa zdravljem na osnovu upitnika SF36 u odnosu na grupe pitanja dobijeni su sledeći rezultati: U postoperativnom toku bol je umanjena statistički značajno. Najznačajnije je redukovana na prvoj postoperativnoj kontroli, prosečno za 13%, dok su na kasnijim kontrolama umanjena dodatnih 1 do 2%. Socijalna funkcija na prvoj kontroli popravljena je za 18%, a kasnije promene iznose do 1%. Opšte zdravstveno stanje popravljeno je na prvoj postoperativnoj kontroli u proseku za 8% dok se na kasnijim kontrolama popravljalo do 1%. Emocionalno stanje prosečno se na prvoj postoperativnoj kontroli popravljalo za 13%, ali kasnije za 2 do 3%. Osećaj prisustva životne energije na prvoj postoperativnoj kontroli popravljeno je za 14%, a kasnije do 1%. Fizičko funkcionisanje na prvoj kontroli popravljalo se za 5%, a kasnije do 1%. Psihičko zdravlje na prvoj postoperativnoj kontroli popravljalo se za 32%, kasnije kontrole su bez dodatnog napretka. Emocionalno stanje poboljšava se za 13% na prvoj postoperativnoj kontroli, a kasnije promene su bez statističke značajnosti.

Najčešće izolovana bakterija iz uzetog materijala je *S.aureus* i *S. Epidermidis*, potom je *M.catarrhalis*.

Preoperativne kliničke karakteristike koriste i Lund-Kennedy i Lund Mckey skalu ne razlikuju se između grupa pacijenata čiji uzorci formiraju biofilm različitih karakteristika u *in vitro* uslovima.

Proučavajući povezanost karakteristika biofilma u *in vitro* uslovima i postoperativnog kliničkog tokadašlo se do zaključka da niži nivo životne energije, slabije opšte zdravstveno stanje i lošije socijalno funkcionisanje imaju pacijenti čiji uzorci umereno ili intenzivno formiraju biofilm u *in vitro* uslovima. Koristeći specifične upitnike za rinosinuzitis- SNOT22 i VAS između ispitivanih grupa nije bilo razlike.

Proučavajući i uticaj antibiotika na formiranje biofilma u *in vitro* uslovima dobijeni su sledeći rezultati: efekat levofloksacina na formiranje biofilma najznačajniji je u najnižoj koncentraciji od 0,03μg/ml, sa porastom koncentracije postoji dodatni uticaj koji nije na nivou statistički značajnosti. Sličan rezultat je dobijen analizirajući i amoksiklav. Uticaj antibiotika na dvadeset etvoročasnog biofilma značajno je redukovan korišćenjem svih ispitivanih doza levofloksacina, dok je amoksiklav po svima od koncentracije od 16μg/ml pokazao da daje statistički značajne vrednosti. Analizirajući i uticaj različitih uslova inkubacije (aerobni i anaerobni uslovi) nema statistički značajne razlike. Takođe nisu uočene razlike u formiranju biofilma između različitih bakterijskih sojeva.

Kvantifikacija formiranih biofilma izolovanih bakterija na nazalnim silikonskim splintovima je pokazala da svi ispitivani uzorci imaju sposobnost formiranja biofilma: 20% uzoraka *M.catarrhalis*-a bilo je u grupi slabijih producera biofilma (kategorija 1,+), 60% *S.aureus*-a i 73,3% uzoraka *M.catarrhalis* spadaju u grupu umerenih producera biofilma (kategorija 2,++) i 40% *S.aureus*-a i 6,7% uzoraka *M.catarrhalis*-a su bili u grupi izraženih producera biofilma (kategorija 3,+++). Uzorci *S.aureus*-a i *M.catarrhalis*-a formirali su značajno manje kolonije u biofilmanasilikonskim splintovima u poređenju sa inicijalnim kapacitetom za formiranje biofilma. Kvantifikacioni rezultati formiranja biofilma na nazalnim silikonskim splintovima zavise od vrste i rezistentnosti.

### C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Kod velikog broja pacijenata nakon hirurškog lečenja, funkcionalne endoskopske hirurgije sinusa (eng. Functional Endoscopic Sinus Surgery- FESS), simptomatologija nestane ili se značajno redukuje. Ipak kod nekih, ona perzistira daleko (Singhal D i sar, 2011). Rezultati istraživanja govore da postojanje biofilma predstavlja negativan prediktor u ishodu lečenja hroničnog rinosinuzitisa (Singhal D i sar, 2011). Rezultati studija sprovedenih poslednjih godina ukazuju da je biofilm prisutan kod većine pacijenata sa, dok ga na normalnoj mukozni nema (Singhal D. i sar, 2011, Li H i sar 2012). Najčešće izolovana bakterija kod pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom je *S.aureus* i do 80% izolata (Wilson M, Hamilos D, 2014, Feazel LM i sar 2012, Sheikh AF i sar 2016). Dobijeni rezultati istraživanja su u skladu sa ranije objavljenim podacima.

Hai i saradnici (2010) pratili su postoperativne rezultate pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom i konstatovali su da postoji značajno poboljšanje kvaliteta života mereno VAS

i SNOT-20 upitnikom, kao i popravljjanje endoskopskog skora. Autori su tako e prou avali povezanost formiranja biofilma i poboljšanja simpotoma pacijenata. Njihovi rezultati pokazuju da nema statisti ki zna ajen povezanosti izme u subjektivnog oporavka i sposobnosti bakterija da formiraju biofilm. Singhal i saradnici (2011) koristili su FISH-CLSM metodologiju radi identifikacije biofilma na sluznici pacijenata sa hroni nim rinosinuzitisom. Autori nisunašli razliku u postoperativnom toku me u grupama sa i bez bakterijskog biofilma na sluznici. Prisustvo *Staphylococcus aureus*-a u biofilmubilo je pokazatelj slabijeg oporavka simptom pacijenta.

Tako epokazatelj kvaliteta žiivotabilisulošijikodgrupepacijenatasa *Staphylococcus aureus*-om u biofilmu. Naseistraživanjepokazuje da preoperativne klini ke karakteristike koriste i Lund-Kennedy i Lund Mckey skalu se ne razlikuju izme u grupa pacijenata iji uzorci formiraju biofilm razli itih karakteristika u *in vitro* uslovima.

#### **D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije**

BojanPavlovi ; Dragana D. Boži ; JovicaMilovanovi ; Ana Joti ; VojkoDjuki , SlobodankaDjuki ; Ivana irkovi . **Quantification of biofilm formation on silicone intranasal splints: an *in vitro* study.**ActaMicrobiolImmunolHungarica. 2016.

#### **E) Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Prediktivnizna ajklini kihimikrobiološkihkarakteristikanosno-sinusnepolipozenaishodoperativnogle enja“ dr Bojana Pavlovi a kao prvi rad u našoj populaciji bavi se prou avanjem zna aja kapaciteta formiranja bakterisjkog biofilma iz uzoraka pacijenata sa hroni nim rinosinuzitisom, odnosno oblika sa nosno-sinusnom polipozom. Prikazan je uticaj nosno sinusne polipoze na kvalitet žiivota bolesnika, kao i izraženi pozitivni efekat operacije. Radom je pokazano da je kapacitet formiranja biofilma u *in vitro* uslovima povezan sa nižim vrednostima opšteg zdravstvenog stanja, životne energije i socijalne funkcije bolesnika. Pokazano je da benefit od operacije nije povezan samo sa poboljšanjem svakodnevnog funkcionisanja zavisnog od nosno-sinusne simptomatologije, ve i sa poboljšanjem opšteg kvaliteta žiivota.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni 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 i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Bojana Pavlovića i odobri javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 04.07.2016.

Članovi Komisije:

Prof. Dr Vojko Čukić

---

Prof. Dr Slobodanka Čukić

---

Prof. Dr Rade Kosanović

---

Mentor:

Prof. Dr Jovica Milovanović

---

Komentor

Prof. Dr Ivana Čirković

---