

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 22.12.2020. godine, broj 9700/12-HJ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom „**Povezanost tipova devijacije nosne pregrade sa težinom opstrukcionih simptoma i karakteristikama protoka vazduha kroz nosnu duplju**“ kandidata dr Nataše Janović. Mentor je Prof. dr Marija Djurić.

Imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije u sastavu:

1. Prof. dr Tatjana Pekmezović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, predsednik komisije
2. Prof. dr Dragan Mašulović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Milovan Dimitrijević, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
4. Prof. Mirjana Stamenić, profesor Mašinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
5. Prof. dr Ivana Živanović-Mačužić, profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Nataše Janović napisana je na engleskom jeziku na ukupno 75 strana. Podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 14 tabela i 14 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na engleskom i srpskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je dat kratak osvrt na anatomiju nosne pregrade i nosne duplje, objašnjena je funkcija nosa u sprovođenju i kondicioniranju udahnutog vazduha, kao i obrazac protoka vazduha kroz nosnu duplju koji se smatra fiziološkim. Potom je navedena definicija devijacije nosne pregrade (DNP) i detaljan prikaz najčešće korišćenih klasifikacija DNP u kliničkoj i naučno-istraživačkoj praksi. U delu koji se bavi simptomima i terapijom DNP, istaknuti su trenutni problemi koji postoje u lečenju ovih pacijenata, počev od postavljanja indikacija za hirurško lečenje do ishoda istog. Detaljno su prikazani rezultati dosadašnjih istraživanja o povezanosti DNP i opstrukcionih simptoma, kao i uticaj DNP na protok vazduha kroz nosnu duplju i percepciju nosne opstrukcije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Isti su obuhvatali najpre ispitivanje psihometrijskih karakteristika upitnika Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE), uključujući lingvističku validaciju i kulturološku adaptaciju srpske verzije navedenog upitnika (NOSE-s). Naredni cilj bila je procena prevalencije DNP u našoj populaciji i prevalencije

svakog od sedam tipova DNP po Mladininoj klasifikaciji. Sledeći ciljevi rada podrazumevali su procenu težine opstrukcionih tegoba uz pomoć NOSE-s upitnika kod pacijenata sa DNP i ispitivanje povezanosti NOSE-s skorova sa različitim tipovima DNP klasifikovanim prema kriterijumima pet najčešće korišćenih klasifikacionih sistema. Jedan od ciljeva bio je izrada osam trodimenzionalnih (3D) kompjuterskih modela nosne duplje (jedan model bez DNP i sedam reprezentativnih modela DNP po jedan za svaki od sedam Mladininih tipova), simulacija inspirijuma i analiza kvalitativnih i kvantitativnih karakteristika protoka vazduha kroz nosnu duplju metodom kompjuterizovane dinamike fluida. Kao krajnji cilj rada navedeno je ispitivanje povezanosti težine opstrukcionih simptoma izražene preko NOSE-s skorova i relevantnih kvantitativnih parametara protoka (otpor, toplotni fluks i turbulentna kinetička energija).

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da je istraživanje sprovedeno prospektivno u Centru za radiološku dijagnostiku Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu i na Mašinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Detaljno je opisan proces lingvističke validacije i kulturološke adaptacije srpske verzije upitnika Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE-s), kriterijumi za uključenje i isključenje pacijenata u studiju, kao i evaluacija tegoba pacijenata sa DNP NOSE-s upitnikom. Potom su izneti precizni kriterijumi klasifikovanja DNP na osnovu preseka dobijenih metodom kompjuterizovane tomografije (CT) i procena prevalencije DNP (ukupne i po tipovima) u ispitivanoj populaciji. Detaljno je opisana metodologija izrade osam 3D kompjuterskih modela nosne duplje i simulacije udisanja metodom kompjuterizovane dinamike fluida. Naveden je način analize kvalitativnih i kvantitativnih parametara protoka vazduha kroz nosnu duplju i definisana su mesta u nosnoj duplji na kojima je vršeno merenje navedenih parametara u modelima.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja 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.

U **zaključcima** su jasno i detaljno navedeni glavni zaključci iz kojih se vidi da su ostvareni postavljeni ciljevi istraživanja. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 128 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U delu rezultata koji se odnose na validaciju i kulturološku adaptaciju NOSE-s upitnika, navedeno je da je isti pokazao dobru pouzdanost (Cronbach α coefficient 0.81). Stabilnost i pouzdanost NOSE-s upitnika potvrđeni su test-retest procedurom pokazujući da nema statistički značajne razlike u dobijenim odgovorima (Goodman-Kruskal gamma coefficient 0.83). Skor pojedinačnih pitanja kao i ukupan zbir bili su nešto viši u ispitivanoj grupi nego u kontrolnoj grupi, ukazujući da postoji razlika između grupa ($p < 0.001$). Međusobna veza između pojedinačnih pitanja i pojedinačnog pitanja i ukupnog zbira bila je sličnih vrednosti kao i kod originalnog NOSE upitnika. Tri meseca nakon septoplastike prosečan NOSE-s skor bio je 19.2 ± 12.8 . Izračunata vrednost standardized response mean od 1.7 pokazuje visoku senzitivnost upitnika na promenu.

Prevalencija DNP u ispitivanoj populaciji je 92,7%. Najčešći Mladinini tipovi DNP bili su tip 7 (34,9%), tip 5 (24,9%) i tip 3 (23,7%). Tip DNP sa najmanjom učestalošću bio je tip 2 (0,6%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti DNP među polovima (Pearson Chi-Square 1,545; $p=0,214$). Ugao DNP je bio u opsegu $2,5^{\circ}$ - $22,6^{\circ}$ (srednja vrednost $8,6^{\circ} \pm 3,4$). Korišćenjem NOSE-s upitnika, utvrđeno je da pacijenti sa različitim tipom DNP imaju različit stepen nosne opstrukcije. Isti je bio najizraženiji kod Mladinog tipa 2 ($45,0 \pm 28,3$), dok su tegobe bile najblaže kod tipa 3 ($13,7 \pm 17,5$). Statističkom analizom nije utvrđena povezanost težine opstrukcionih simptoma sa Mladinim tipovima DNP ($B=0,837$ (-0,628 - 2,301) za interval poverenja od 95%, $p=0,261$) niti sa uglom DNP ($B=-0,122$ (-0,859 - 0,615) za interval poverenja od 95%, $p=0,745$).

Simulacijom udisanja na 3D modelima bez i sa DNP otkriveno je da različiti tipovi DNP uzrokuju različite promene obrasca strujanja vazduha kroz nosnu duplju. Distribucija udahnutog vazduha između desne i leve nosne duplje najviše se razlikovala kod DNP tipa 2 (levo 34,71% i desno 65,29%). Dominantan obrazac protoka vazduha bio je laminaran pri brzini od 125 ml/s, uz pojavu atipičnog fokalnog vrtloga kod tipa 2 na strani suprotnoj od devijacije. Maksimalna brzina strujanja vazduha kroz nosnu duplju bila je slična kod svih osam modela, s tim da je kod tipova DNP 1,2,3,6 i 7 na strani devijacije primećeno izmeštanje glavne struje vazduha iz centralnog dela zajedničkog nosnog hodnika ka njegovom donjem delu. Osim toga, brzina strujanja vazduha kod navedenih tipova DNP bila je veća na strani devijacije. Slične razlike između desne i leve nosne duplje registrovane su i u vrednostima smičućeg napona na zidovima nosne duplje - veća brzina strujanja vazduha uzrokovala je veći smičući napon. Otkrivena je statistički značajna povezanost desno-levih razlika u otporu kod različitih tipova DNP i srednjih vrednosti NOSE-s skorova (Spearman correlation coefficient 0,762; $p=0,028$), ukazujući na jedan mogući mehanizam pojave opstrukcionih simptoma kod pacijenata sa DNP. Desno-leve razlike su registrovane i u vrednostima toplotnog fluksa, najizraženije kod tipa 2 DNP, ukazujući na to da se vazduh na strani devijacije brže zagreva. Različiti tipovi DNP uzrokovali su i izmenu distribucije i intenziteta turbulentne kinetičke energije, koja je na strani devijacije bila smanjena do potpuno redukovana kod tipova 1,2,3,4 i 7. Vrednosti navedenih parametara na nivou glave srednje nosne školjke (toplotni fluks i turbulentna kinetička energija) na strani devijacije pokazale su negativnu statistički značajnu povezanost sa težinom opstrukcionih simptoma ($R=-0,732$; $p=0,039$ i $R=-0,723$; $p=0,043$), ukazujući na još jedan mogući mehanizam pojave simptoma opstrukcije kod pacijenata sa DNP.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Upitnik NOSE, dizajniran od strane Stewart-a i sar. (2004), izuzetno je značajan instrument za procenu težine simptoma nosne opstrukcije kod pacijenata sa DNP. Ovaj upitnik se danas koristi širom sveta u svakodnevnom kliničkom i naučno-istraživačkom radu. Validacijom i kulturološkom adaptacijom NOSE-s upitnika u doktorskoj disertaciji dr Nataše Janović omogućena je njegova primena u našoj populaciji. Psihometrijske odlike NOSE-s upitnika su bile u skladu sa originalnim NOSE upitnikom, dokazujući njegovu visoku pouzdanost i validnost.

Prevalencija DNP u našoj populaciji je nešto veća u poređenju sa podacima iz literature. Razlike takođe postoje i u prevalenciji pojedinih tipova DNP po Mladini. Ovakvo neslaganje objašnjeno je različitim tehnikama dijagnostike DNP (prednja rinoskopija, endoskopija ili kompjuterizovana tomografija) i različitim odabirom ispitanika (pacijenti sa ORL klinika ili opšta populacija). Povezanost morfologije DNP sa težinom simptoma opstrukcije nosa do sada je delimično ispitan. U literaturi postoje oprečni podaci o vezi DNP i simptoma opstrukcije. Ispitivanja su uglavnom bila ograničena na uticaj ugla DNP na težinu opstrukcije. Različite morfološke varijante DNP su zanemarivane i nije bilo poznato da li je neka morfološka odlika ili tip DNP povezana sa nastanakom i težinom simptoma opstrukcije. Sveobuhvatnom analizom morfologije DNP u ovoj doktorskoj disertaciji utvrđeno je da nijedna morfološka odlika ni tipovi DNP ne mogu da predvide pojavu i težinu simptoma opstrukcije, bez obzira na primenjeni klasifikacioni sistem.

Uticaj DNP na karakteristike protoka vazduha kroz nosnu duplju metodom kompjuterizovane dinamike fluida do sada su delimično ispitane. Poznato je da DNP uzrokuje iregularan i asimetričan protok vazduha kroz nosnu duplju bilateralno. Novije studije ističu da proticanje glavne struje vazduha kroz sredinu zajedničkog nosnog hodnika i toplotni fluks imaju značajan uticaj na subjektivan osećaj opstrukcije nosa, dok je uticaj otpora proticanju vazduha kroz nos i dalje nedovoljno razjašnjen. Za razliku od dosadašnjih studija u kojima su vršena ispitivanja na morfološki jednostavnim DNP zanemarujući komplikovane forme (npr. dvostruka krivina, prisustvo koštane kriste na septumu), u doktorskoj disertaciji dr Nataše Janović po prvi put u literaturi je detaljno ispitan uticaj različitih morfoloških tipova DNP na protok vazduha kroz nos i povezanost istih sa simptomima opstrukcije. Identifikovani su parametri protoka vazduha kroz nos (desno-leva razlika i otporu, turbulentna kinetička energija i toplotni fluks na strani devijacije) koji mogu biti direktno odgovorni za pojavu i težinu simptoma opstrukcije kod pacijenata sa različitim tipovima DNP. Navedeni parametri protoka različitim patofiziološkim mehanizmima mogu istovremeno doprineti nastanku opstrukcionih simptoma.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Janović N, Čočić A, Stamenić M, Janović A, Djurić M. Side asymmetry in nasal resistance correlate with nasal obstruction severity in patients with septal deformities: Computational fluid dynamics study. *Clin Otolaryngol.* 2020;45(5):718-724. doi: 10.1111/coa.13563.
2. Janovic N, Janovic A, Milicic B, Djuric M. Relationship between nasal septum morphology and nasal obstruction symptom severity: computed tomography study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020; Article in press, doi: 10.1016/j.bjorl.2020.09.004.
3. Janović N, Marić G, Dusanović M, Janović A, Pekmezović T, Djurić M. Introducing Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale in clinical practice in Serbia: validation and cross-cultural adaptation. *Vojnosanit Pregl.* 2020;77(7):704-709.
4. Janovic N, Janovic A, Milicic B, Djuric M. Is Computed Tomography Imaging of Deviated Nasal Septum Justified for Obstruction Confirmation? *Ear Nose Throat J.* 2021;100(2):NP131-NP136. doi: 10.1177/0145561319871533.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Povezanost tipova devijacije nosne pregrade sa težinom opstrukcionih simptoma i karakteristikama protoka vazduha kroz nosnu duplju“ dr Nataše Janović predstavlja jedinstven, originalan i multidisciplinarn naučno-istraživački rad na razjašnjavanju višedecenijske kliničke dileme zašto pojedini pacijenti sa devijacijom nosne pregrade imaju simptome opstrukcije nosa, dok su drugi asimptomatski. U doktorskoj disertaciji je po prvi put u našoj zemlji primenjen metod kompjuterizovane dinamike fluida za ispitivanje protoka vazduha kroz nos. Identifikovanjem kvantitativnih parametara protoka vazduha kroz nos koji su povezani sa težinom opstrukcionih simptoma (desno-leva razlika u otporu, turbulentna kinetička energija i toplotni fluks na strani devijacije), otkriveni su novi mogući mehanizmi nastanka opstrukcije kod pacijenata sa različitim tipovima devijacije nosne pregrade. Činjenica da detaljnom analizom morfologije devirane nosne pregrade na kompjuterizovanoj tomografiji nije utvrđena povezanost sa simptomima opstrukcije ukazuje neopravdanost ustaljene prakse davanja zdravstvenog osiguranja u zapadnim zemljama, koja zahteva potvrdu težine simptoma na osnovu kompjuterizovane tomografije. Pored toga, validacijom i kulturološkom adaptacijom NOSE upitnika dobijen je vredan instrument kojim se može proceniti stepen nosne opstrukcije kod pacijenata sa devijacijom nosne pregrade u našoj populaciji i koji može biti podjednako korišćen u kliničkoj i naučno-istraživačkoj praksi. U prilog značajnom naučnom doprinosu ove disertacije u rasvetljavanju povezanosti devijacije nosne pregrade i simptoma opstrukcije svedoče do sada objavljena četiri naučna rada u časopisima indeksiranim na JCR listi.

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 Nataše Janović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 23.02.2021. godine

MENTOR

Prof. dr Marija Đurić

ČLANOVI KOMISIJE

1. Prof. dr Tatjana Pekmezović,
predsednik komisije

2. Prof. dr Dragan Mašulović

3. Prof. dr Milovan Dimitrijević

4. Prof. Mirjana Stamenić

5. Prof. dr Ivana Živanović-Mačužić
