

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-268/55, од 13. 04. 2016. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Др Небојше Марића, под називом:

„Клиничка процена ефикасности и безбедности унипорталне и конвенционалне ВАТС симпатикотомије у лечењу болесника са примарном фокалном хиперхидрозом”

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Јасна Јевђић**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија,
2. **Проф. др Радоје Илић**, члан, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија,
3. **Доц. др Иван Марјановић**, члан, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Небојша Марић је рођен у Баточини 19. 08. 1973. године. Завршио је Медицински факултет у Крагујевцу 1999. године. Специјализацију из грудне хирургије је завршио у ВМА 2009. године. Докторске академске студије на Медицинском факултету (сада Факултету медицинских наука) у Крагујевцу, смер Клиничка и експериментална хирургија уписао је 2008. године.

2000. Положио стручни испит, 2001. завршио Школа резервних официра, Београд. Од 2001-2004. био је Начелник санитетске службе Сектора за логистику Генералштаба ВСЦГ, Краљево, када почиње специјализацију из грудне хирургије у ВМА. Од 2009. је лекар специјалиста на Другом одељењу Клинике за грудну хирургију, а од 2010. Начелник Кабинета за грудну хирургију ВМА. Био на више усавшавања из области ВАТС хирургије 2011-2014.

Члан председништва грудних хирурга Србије при Српском лекарском друштву, Лекарске коморе Србије, Српског лекарског друштва, педовни члан европског удружења торакалних хирурга

2.2.Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Клиничка процена ефикасности и безбедности унипорталне и конвенционалне ВАТС симпатикотомије у лечењу болесника са примарном фокалном хиперхидрозом”

Предмет: Ова студија има за циљ да компарацијом оперативних и постоперативних резултата након мултипорталног и унипорталног приступа видео-асистираном торакалном (ВАТС) симпатикотомијом одреди да ли један од ових приступа има значајну предност над другим у лечењу пацијената са примарном фокалном хиперхидрозом (ПФХ).

Хипотеза: У лечењу пацијената са примарном фокалном хиперхидрозом унипортална ВАТС симпатикотомија је безбеднија и ефикаснија метода у односу на мултипорталну ВАТС симпатикотомију.

2.3.Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио један рад у целини за штампу у рецензираном часопису категорије М23, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Marić N, Stanić V, Ristanović A, Cvijanović V, Milisavljević S. A single incision transaxillary thoracoscopic sympathectomy. Vojnosanit Pregl 2014; 71(5): 432-7. (M23=3 бода)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хиперхидроза се дефинише као прекомерно знојење које превазилази потребе нормалне терморегулације. По етиологији она може бити примарна или секундарна, а по манифестацији фокална или генерализована. Секундарна хиперхидроза се манифестује најчешће као генерализовано појачано знојење узроковано другим медицинским стањем или употребом лекова и лечи се терапијом основне болести. Примарна хиперхидроза је најчешће фокална и манифестује се као идиопатско, билатерално појачано знојење појединих делова тела, а најчешће дланова, аксила, лица и стопала а које није изазвано дејством лекова или другим медицинским стањима.

Иако није доказано, претпоставља се да се јавља услед повишене активности симпатикуса који преко постганглијских симпатичких холинергичних влакана доводи до појачане стимулације епокриних знојних жлезда. Поред повишене температуре средине појава симптома код фокалне хиперхидрозе углавном је повезана и са емоционалним проблемима и анксиозношћу.

Ово обољење се јавља подједнако код оба пола, приближно код 3% популације, а преодминантно код адолесцената и младих. Карактеристично је да палмарни симптоми почињу рано у детињству, аксиларни у адолесценцији, а краниофацијални у зрелом добу. Симптоми се обично погоршавају током пубертета. Појачано знојење код пацијената изазива интензивни осећај непријатности у виду стида, срамоте, несигурности, нелагодности, незадовољства и фрустрација који озбиљно утиче на њихове свакодневне активности, радну продуктивност, емоционално благостање и међуљудске односе. Дакле, главни циљ терапије је побољшање квалитета живота пацијента.

Терапијске методе за смањивање прекомерног знојења су употреба разних антиперспираната, лекова (антихолинергици, бета блокатори, бензодиазепини), јонтофореза, ињекција ботокса, али и хируршка терапија, која за разлику од претходно наведених третмана, једина даје трајне резултате са великим успехом који се види одмах по буђењу пацијената из анестезије.

Хируршки циљ је трансекција грудног дела симпатичког ланца на нивоу који је задужен за инервацију знојних жлезда регије у којој се јавља хиперидроза и у обиму у коме је поновно спајање два краја немогуће.

До почетка деведесетих година прошлог века овај захват се углавном изводио отвореном хирургијом грудног коша. Увођење торакоскопске хируршке технике је довело до значајних предности: бољег естетског ефекта, лакшег извођења саме интервенције, смањења дужине операције и скраћења времена болничког лечења, броја компликација, постоперативног бола и потребе за аналгетицима у поређењу са класичном торакотомијском инцизијом. Ипак, скоро половина пацијената третираних видеоасистираним торакоскопским приступом је осетило постоперативну парестезију зида грудног коша узроковану манипулацијом пласираних портова.

Да би се смањила ова компликација, и у циљу даљег смањивања инвазивности, првобитна ВАТС техника је константно модификована употребом све мањег броја и пречника портова, што је довело до развоја унипорталне технике, тј. приступа симпатичком ланцу у интраторакалном простору кроз једну инцизију.

Из разлога што се приступ интраторакалним структурама обавља кроз једну инцизију од 10-15 мм нарушава се анатомска структура само једног интеркосталног простора, па би предности ове у односу на мултипорталну технику могле бити: мањи постоперативни бол, мање интензивна и пролазна парестезија, боља постоперативна плућна функција, мања вероватноћа изазивања јатрогеног пнеумоторакса при пласирању порта, мања вероватноћа повреде интеркосталних крвних судова, мањи ризик од постоперативног крварења, краћа или непотребна дренажа плеуралног простора, мања вероватноћа компликација зарастања ране, краћи боравак у болници, бољи естетски ефекти уз краће време трајања операције и мање трошкове лечења.

Мултипортални приступ даје могућност бољег маневрисања инструментима унутар грудног коша и већи комфор хируршком раду. Код унипорталног приступа манипулација инструментима пласираним кроз малу инцизију у грудни кош

захтева виши степен хируршке технике. Инструменти могу ометати једни друге, не само унутар плеуралног, већ и у екстраторакалном простору, утичући тако на амплитуду и прецизност покрета, што се може одразити на ефикасност саме интервенције.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Унипортална и мултипортална техника у ВАТС симпатикотомији су описане у великом броју студија које показују да је ово ефикасан и безбедан начин лечења примарне фокалне хиперхидрозе, али постоји веома мали број студија које се баве компарацијом успешности између ове две технике. Према доступној литератури постоји само једна на серији од двадесет пацијената.

У данашњој ери технолошког напретка, битан тренд савремене медицине је што минималнија траума ткива.

С обзиром на недовољан број литературних података циљ овог рада би био да се утврди да ли унипортална техника нуди већу безбедност и већу или подједнаку ефикасност у лечењу пацијената са ПФХ у односу на мултипорталну технику.

Уколико се то утврди, онда би минимално инвазивни приступ са три или два порта требало заменити са мање инвазивним, унипорталним приступом, који би постао избор првог реда за хируршко лечење пацијената са ПФХ, а све то би имало значајан утицај на побољшање постоперативног квалитета живота пацијената.

Циљ и хипотезе студије

Главни циљ истраживања је утврдити да ли унипортална у односу на конвенционалну ВАТС симпатикотомију има већу или подједнаку ефикасност и безбедност у лечењу пацијената са примарном фокалном хиперхидрозом.

Главна хипотеза студије је да је у лечењу пацијената са примарном фокалном хиперхидрозом унипортална ВАТС симпатикотомија безбеднија и ефикаснија метода у односу на мултипорталну ВАТС симпатикотомију. Унипортална ВАТС симпатикотомија има мањи степен јављања оперативних и постоперативних компликација у односу на мултипортални приступ.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Хиперхидроза се дефинише као прекомерно знојење које превазилази потребе нормалне терморегулације. По етиологији она може бити примарна или секундарна, а по манифестацији фокална или генерализована. Секундарна хиперхидроза се манифестује

најчешће као генерализовано појачано знојење узроковано другим медицинским стањем или употребом лекова и лечи се терапијом основне болести. Примарна хиперхидроза је најчешће фокална и манифестује се као идиопатско, билатерално појачано знојење појединих делова тела, а најчешће дланова, аксила, лица и стопала а које није изазвано дејством лекова или другим медицинским стањима.

Иако није доказано, претпоставља се да се јавља услед повишене активности симпатикуса који преко постганглијских симпатичких холинергичних влакана доводи до појачане стимулације епокриних знојних жлезда. Поред повишене температуре средине појава симптома код фокалне хиперидрозе углавном је повезана и са емоционалним проблемима и анксиозношћу.

Ово обољење се јавља подједнако код оба пола, приближно код 3% популације, а преодминантно код адолесцената и младих. Карактеристично је да палмарни симптоми почињу рано у детињству, аксиларни у адолесценцији, а краниофацијални у зрелом добу. Симптоми се обично погоршавају током пубертета. Појачано знојење код пацијената изазива интензивни осећај непријатности у виду стида, срамоте, несигурности, нелагодности, незадовољства и фрустрација који озбиљно утиче на њихове свакодневне активности, радну продуктивност, емоционално благостање и међуљудске односе. Дакле, главни циљ терапије је побољшање квалитета живота пацијента.

Терапијске методе за смањивање прекомерног знојења су употреба разних антиперспираната, лекова (антихолинергици, бета блокатори, бензодиазепини), јонтофореза, ињекција ботокса, али и хируршка терапија, која за разлику од претходно наведених третмана, једина даје трајне резултате са великим успехом који се види одмах по буђењу пацијената из анестезије.

Хируршки циљ је трансекција грудног дела симпатичког ланца на нивоу који је задужен за инервацију знојних жлезда регије у којој се јавља хиперидроза и у обиму у коме је поновно спајање два краја немогуће.

2.7. Методе истраживања

Планирана је ретроспективна кохортна студија која ће обухватати све пацијенате (укупно њих 100) са дијагнозом ПФХ лица, дланова и/или пазушних јама лечених ВАТС симпатикотомијом у периоду између маја 2009. и маја 2013. године на Клиници за грудну хирургију ВМА у Београду. Упоредиване групе су сличних социодемографских и клиничких карактеристика и једнаког броја, по 50 пацијената.

Постоперативни период праћења биће 36 месеци. Први пресек раних резултата је регистрован након месец дана док је процена касних резултата чињена након три године. Све операције су изведене постављањем пацијента у полуседећи положај под углом од 45⁰ са одрученим рукама уз употребу опште анестезије са једностраном плућном вентилацијом, коришћењем дволуменског тубуса при чему су пацијенти подвргнути билатералној торакоскопској симпатикотомији са кука дијатермијом у нивоу од Т2 до Т4 симпатичког ганглиона уз стандардизовану јачину струје од 40 јединица могућег

распона снаге од 0-100. Једина разлика у погледу оперативне процедуре између две групе биће у броју приступних инцизија. Приступна инцизија за унипортални приступ је вршена кроз трећи међуребарни простор у пројекцији предње аксиларне линије, док је код мултипорталог приступа иста локализација као и код унипорталног за први док се други и евентуално трећи приступни портови додају за по један међуребарни простор напред и назад у односу на њега.

Пацијенти ће бити подељени према приступу који је коришћен у унипорталну и мултипорталну групу. Преоперативне интраоперативне и постоперативне варијабле које утичу на безбедност и ефикасност хируршке технике биће анализиране и упоређене између две групе.

Параметри који ће бити праћени у процени **ефикасности** техника су: дужина операције, постоперативни интензитет знојења у односу на преоперативно знојење, дужина болничког лечења, задовољство пацијената резултатима операције.

Параметри који ће бити праћени у процени **безбедности** техника су: интраоперативне компликације, ране постоперативне компликације (интензитет бола, појава парестезија, крварења, пнеумоторакса, поткожног емфизема, ателектаза, плеуралних излива, дужина трајања дренаже плеуралног простора, инфекције и зарастање ране), као и касне постоперативне компликације и нежељена дејства (појава компензаторног знојења, перзистентне брадикардије, Хорнеровог синдрома, Харлекиновог синдрома, хроничног бола, густативно знојење, фантомско знојење, интензивна сувоћа руку).

Подаци о ефикасности и безбедности процедуре су сакупљани попуњавањем упитника предложеног од стране међународног удружења грудних хирурга (http://www.sts.org/sites/default/files/documents/pdf/expertconsensus/Hyperhidrosis_Suggested_Forms_for_Data_Collection.pdf). По отпуштању пацијената из болнице подаци су прикупљани попуњавањем упитника путем телефонског интервјуа. Пацијенти су контактирани месец дана од операције у циљу прикупљања раних постоперативних резултата и поново, у склопу ове студије, након три године од операције у циљу прикупљања касних постоперативних резултата.

Комплетна статистичка анализа података биће извршена помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS Statistics 18.

У случају континуираних варијабли, подаци ће бити приказани као средња вредност \pm стандардна девијација (СД). Провера нормалности дистрибуције података вршиће се применом Колмогоров-Смирнов теста. У зависности од резултата овог теста, статистичка значајност између група биће проверавана применом т-теста за независне групе или алтернативно Mann-Whitney testom.

Статистички значајна разлика процењивана је на минималном нивоу $p < 0,05$

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Један од најбитнијих резултата који се очекује у овој студији би био да је унипортална ВАТС симпатиктомија безбеднија хируршка техника а бар једнако ефикасна у односу на мултипорталну ВАТС симпатикотомiju у лечењу пацијената са примарном фокалном хиперхидрозом. Очекује се да се утврди да унипортални приступ због мање

инвазивности има мањи степен интраоперативних и постоперативних компликација у односу на мултипортални приступ. Такође се очекује да се утврди да је унипортални приступ подједнако или више ефикасан у односу на мултипортални приступ у VATC симпатикотомији.

Значај ове студије је велики из разлога што би могла прецизно да дефинише и одреди приступ за лечење примарне фокалне хиперхидрозе чиме би унипортални приступ постао уобичајени стандард и приоритетан избор за хируршко лечење овог стања.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Видео-асистирана торакална (VATC) симпатикотомија је најефикаснија метода лечења примарне фокалне хиперхидрозе (ПФХ). Не постоји стандардизована техника хируршког приступа за VATC симпатикотомију. Она може бити изведена коришћењем мултипорталног или унипорталног приступа. Ова студија има за циљ да компарацијом оперативних и постоперативних резултата након мултипорталног и унипорталног приступа одреди да ли један од ових приступа има значајну предност над другим у лечењу пацијената са ПФХ.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Слободан Милисављевић**, редовни професор Факултета медицинских наука за ужу научну област Хирургија. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. Jeremic B, Filipovic N, Milicic B, **Milislavljevic S**. Radiation therapy (RT) and chemotherapy (CHT) in stage II non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical entity neglected by radiation oncologists?. Lung Cancer. 2015; 90(3): 622-3.
2. Stepanovic ZL, **Milislavljevic SS**, Prodanovic NS, Stahel PF Open scapulothoracic dissociation.; With expert commentary by. J Trauma Acute Care Surg. 2015; 79(4): 698-700
3. Marić N, Stanić V, Ristanović A, Cvijanović V, **Milislavljević S**. A single incision transaxillary thoracoscopic sympathectomy. Vojnosanit Pregl. 2014; 71(5): 432-7.
4. **Milislavljevic S**, Grujovic NN, Mrvic S, Stojkovic D, Arsenijevic M, Jeremic B. Sternum resection and chest wall reconstruction with metaacrilate implant in tuberculosis. Indian J Surg. 2013;75(Suppl 1): 257-60.
5. Jeremić B, Miličić B, **Milislavljević S**. Radiotherapy alone versus radiochemotherapy in patients with stage IIIA adenocarcinoma (ADC) of the lung. Clin Transl Oncol. 2013 Sep;15(9): 747-53.

4. Научна област дисертације

Научна област: Медицина. Ужа научна област: Хирургија.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Јасна Јевђић**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија,
2. **Проф. др Радоје Илић**, члан, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија,
3. **Доц. др Иван Марјановић**, члан, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија.

\

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Др Небојше Марића, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита ефекте мултипорталног и унипорталног приступа ВАТС симпатикотомије одреди да ли један од ових приступа има значајну предност над другим у лечењу пацијената са ПФХ.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Др Небојше Марића бити од великог научног и практичног значаја у смислу испитивања увођења нових оперативних техника у рутински рад.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Небојше Марића под називом „**Клиничка процена ефикасности и безбедности унипорталне и конвенционалне ВАТС симпатикотомије у лечењу болесника са примарном фокалном хиперхидрозом**” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Јасна Јевђић, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија

Проф. др Радоје Илић, члан, редовни професор Медицинског факултета ВМА
Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија

Доц. др Иван Марјановић, члан, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета
одбране у Београду за ужу научну област Хирургија

Крагујевац, 19. 05. 2016.