



ИЗВЈЕШТАЈ
о оцјени урађене докторске дисертације

1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовано комисију: Научно-наставно вијеће Медицинског факултета

Датум именовања комисије: 13.11.2024. године

Број одлуке: 18/3.940/24

Чланови комисије:

1. др Душко Вулић	редовни професор	Интерна медицина
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци		предсједник
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2. Др Пеђа Ковачевић	ванредни професор	Интерна медицина
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3. Др Саша Вукмировић	редовни професор	Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
4. Др Бојана Царић	ванредни професор	Интерна медицина
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци		резервни члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
5.		
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област

Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији
--------------------------------	---------------------

2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ

Име, име једног родитеља, презиме: Борис, Жељко, Дојчиновић

Датум рођења: 14.09.1988.

Мјесто и држава рођења: Бања Лука, Република Српска, Босна и Херцеговина

2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије

Година уписа:	2007/2008	Година завршетка:	2013.	Просјечна оцјена током студија:	8,67
---------------	-----------	-------------------	-------	---------------------------------	------

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Стечено звање: Доктор медицине

2.2. Студије другог циклуса или магистарске студије

Година уписа:		Година завршетка:		Просјечна оцјена током студија:	
---------------	--	-------------------	--	---------------------------------	--

Универзитет:

Факултет/и:

Студијски програм:

Назив завршног рада другог циклуса или магистарске тезе, датум одбране:

Ужа научна област завршног рада другог циклуса или магистарске тезе:

Стечено звање:

2.3. Студије трећег циклуса

Година уписа:	2017	Број ECTS остварених до сада:	180	Просјечна оцјена током студија:	9,27
---------------	------	-------------------------------	-----	---------------------------------	------

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Биомедицинске науке

2.4. Приказ научних и стручних радова студента

РБ	Подаци о референци	Категорија ¹
----	--------------------	-------------------------

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању научних публикација („Службени гласник РС”, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС”, бр. 102/14) односно припадност рада часописима индексираним у свјетским цитатним базама.

1.	Dojcinovic B , Banjac N, Vukmirovic S, Dojcinovic T, Vasovic LV, Mihajlovic D, Vasovic V. The LUSBI Protocol (Lung Ultrasound/BREST Score/Inferior Vena Cava)-Its Role in a Differential Diagnostic Approach to Dyspnea of Cardiogenic and Non-Cardiogenic Origin. <i>Medicina</i> .2024;60(9):1521. https://doi.org/10.3390/medicina60091521	M 21	
Припадност рада ужој научној области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		ДА	НЕ
РБ	Подаци о референци	Категорија	
2.	Gnjatić, M., Vranješ, D., Dojčinović, T., Malinović Pančić, J., Dojčinović, B. (2024). The effect of glucoregulation on hearing loss in patients with diabetes mellitus type 2. <i>Biomedicinska Istraživanja</i> , 15(2), 1–7. https://doi.org/10.59137/BII202402410G	M 53	
Припадност рада ужој научној области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		ДА	НЕ
РБ	Подаци о референци	Категорија	
3.	Mihajlović D, Đukanović Đ, Gajić Bojčić M, Jovičić S, Mandić-Kovačević N, Uletilović S, Maksimović ŽM, Pavlović N, Dojčinović B , Bolevich S, Mikov M, Škrbić R, Banjac N, Vasović V. Cardioprotective Effects of Ursodeoxycholic Acid in Isoprenaline-Induced Myocardial Injury in Rats. <i>Biomolecules</i> . 2024 Sep 26;14(10):1214. doi:10.3390/biom14101214 .PMID:39456147;PMCID:PMC11506574.	M 21	
Припадност рада ужој научној области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		ДА	НЕ
РБ	Подаци о референци	Категорија	
4.	Mihajlovic D, Maksimovic ZM, Dojcinovic B , Banjac N. Acute Coronary Syndrome (STEMI, NSTEMI and Unstable Angina Pectoris) and Risk Factors, Similarities and Differences. <i>Scr Med</i> 2020;51(4):252-60. DOI:10.5937/scriptamed51-27722.	M 51	
Припадност рада ужој научној области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		ДА	НЕ
РБ	Подаци о референци	Категорија	
5.	Banjac N, Dojčinović B. :Disulfiram reaction: <i>Naučni časopis urgentne medicine</i> , Halo 194 25 (3), 151-154, Beograd 2019.	M 51	
Припадност рада ужој научној области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		ДА	НЕ

3. УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Наслов докторске дисертације: „ Комбинована ефикасност ултразвука плућа и мјерења индекса колапсибилности доње шупље вене у евалуацији диспнеје кардијалног и некардијалног поријекла "
2. Научно поље: Медицинске науке.
3. Ужа научна област: Ургентна медицина, пулмологија, кардиологија.

4. Датум прихватања теме докторске дисертације и бројеви одлука одговарајућих органа чланица и Универзитета: Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци на сједници одржаној дана 13.3.2023. године, донијело је одлуку под редним бројем број: 18/3. 112/2023, о усвајању Извјештаја Комисије о подобности теме докторске дисертације кандидата Бориса Дојчиновића, под насловом: „ Комбинована ефикасност ултразвука плућа и мјерења индекса колапсибилности доње шупље вене у евалуацији диспнеје кардијалног и некардијалног поријекла ". Сенат Универзитета у Бањој Луци, на сједници одржаној дана 30.03.2023. године, одлуком број 02/04-3.668-48/23, даје сагласност на Извјештај Комисије о оцјени подобности теме, кандидата, и испуњености услова за менторство за израду докторске дисертације за кандидата Бориса Дојчиновића, под насловом: „ Комбинована ефикасност ултразвука плућа и мјерења индекса колапсибилности доње шупље вене у евалуацији диспнеје кардијалног и некардијалног поријекла ".
5. Датум прихватања Извјештаја комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације и бројеви одлука одговарајућих органа чланица и Универзитета: Сенат Универзитета у Бањој Луци, на сједници одржаној дана 30.03.2023. године, одлуком број 02/04-3.668-48/23, даје сагласност на Извјештај Комисије о оцјени подобности теме, кандидата, и испуњености услова за менторство за израду докторске дисертације за кандидата Бориса Дојчиновића, под насловом: „ Комбинована ефикасност ултразвука плућа и мјерења индекса колапсибилности доње шупље вене у евалуацији диспнеје кардијалног и некардијалног поријекла ".
6. Садржај докторске дисертације уз навођење броја страна: Докторска дисертација је писана латиничним писмом, фонтом *Times New Roman*, величине слова 12пт са проредом 1,5, на формату А4. Садржи укупно 173 стране.
7. Истаћи основне податке о докторској дисертацији: обавезно укључујући обим, број и називе поглавља, број табела, слика, шема, графикана и број литературних навода:
Садржај је распоређен у 9 поглавља, и то:
 1. Увод је приказан на 68 страна
 2. Циљеви истраживања су приказани на 1 страни
 3. Хипотеза рада је приказана на 1 страни
 4. Материјал и методе рада су приказани на 10 страна
 5. Резултати су приказани на 52 стране
 6. Дискусија је приказана на 15 страна
 7. Закључци су приказани на 12 страна
 8. Литература је приказана на 18 страна
 9. Прилози су приказани на 2 стране

У завршном дијелу докторске дисертације су на по 1 страни наведене:

- Биографија аутора
- Потписана Изјава о ауторству
- Потписана Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да се докторска дисертација учини јавно доступном
- Потписана Изјава о аутентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације

Докторска дисертација садржи 36 слика, 26 графикана, 40 табела, а наведен је 201 литерарни извор.

4. УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

У поглављу **Увод**, наведено је да се диспнеја дефинише као субјективни осјећај отежаног

дисања, гушења, недостатка ваздуха, често праћен објективним знаковима (узнемиреност, ангажовање помоћне дисајне мускулатуре, плавичаста пребојеност усана - цијаноза централног типа). Етиологија диспнеје може бити мултифакторијална, укључујући различите болести кардиоваскуларног, респираторног, мишићно-скелетног система. Диференцирање узрока диспнеје у неким случајевима може бити веома лако, али истовремено и представљати велики проблем са којим се сусрећу многи љекари, и поред великог знања и искуства, као и доступних дијагностичких процедура. С тим у вези, постоје и подаци који говоре о погрешној иницијалној класификацији пацијената у пријемним ургентним ођељењима, према којима 14-29 % пацијената бива погрешно класификовано а у основи имају кардијално поријекло тегоба [2-3]. Обзиром на значај и посљедице потенцијалне погрешне класификације пацијената који у основи диспнеје имају срчано попуштање, било би неопходно повећати ефикасност прехоспиталне дијагностике, како појединачном имплементацијом постојећих, тако и међусобним комбиновањем више различитих дијагностичких процедура. Тиме се ефикасност класификације пацијената подиже на виши ниво [4-7]. Процедуре које се примјењују у рутинском раду са пацијентима који се презентују диспнејом могу се подијелити на: клинички преглед пацијента, радиолошке - сликовне методе (нативни рентген срца и плућа, ултразвук срца као експертска метода, ултразвучни преглед доње шупље вене са акцентом на индекс колапсибилности исте, ултразвук плућа, компјутеризована томографија торакса), односно биохемијске методе (срчани тропонини, натриуретски пептиди као златни стандард за срчано попуштање) [8].

Како сваки клинички преглед започиње узимањем анамнестичких података, употреба одређених скоринг система пружа извјестан степен олакшања при доношењу медицинске одлуке. Неки од тих скоринг система који служе за процјену потенцијалног срчаног попуштања су се више показали као епидемиолошки успјешни, него давали значајан клинички допринос у раду са пацијентима (Фрамингамов и Готенберг скор) [9]. Други познати скоринг системи, као што је *PRIDE* скор или Бостонски критеријуми, захтијевају лабораторијске параметре или радиолошке претраге а све то тражи додатно вријеме које пацијенти на пријемним ургентним ођељењима, због природе болести, најчешће немају довољно на располагању [10-11]. Да би се прехоспитална класификација пацијената који се клинички презентују диспнејом, а у основи имају срчано попуштање, унаприједила и постала ефикаснија, *Basset* и остали су креирали и валидирани једноставан и веома ефикасан скоринг систем назван *BREST* скор. Он се састоји из 11 елемената који не захтијевају било какву посебну дијагностику, радиолошку нити лабораторијску обраду изузев анамнезе, електрокардиографског записа и клиничког прегледа. На основу њега, пацијенти се према вјероватноћи за постојање срчане инсуфицијенције, а на бази диспноичних тегоба, класификују у групу ниске, средње и високе вјероватноће за постојање срчаног попуштања. Истраживање које су *Basset* и остали провели је показало да је 91.5% испитаника класификованих у групу високог ризика према *BREST* скору имало манифестну срчану инсуфицијенцију. У групама ниског и средњег ризика преваленца срчане инсуфицијенције је била 6.7% и 58% [12].

Експертски ултразвук срца је неминовно најдрагоцјенија сликовна техника за потпуно јасно потврђивање знакова поријекла срчаног попуштања, али притом често недоступан многим пацијентима, највећим дијелом због саме комплексности прегледа који изводе доминантно специјалисти кардиологије. И у одсуству ултразвучног прегледа срца, ефикасност прехоспиталне класификације пацијената са потенцијалном срчаном слабошћу може бити велика, интегрисаном примјеном нативне радиографије срца и плућа комбиноване са резултатима вриједности натриуретских пептида – *NT-pro BNP* [13]. Истраживања су показала

да, када се као метод сликовне дијагностике користи ултразвук плућа у комбинацији са испитивањем вриједности *NT-pro BNP*, степен погрешне класификације пацијената који се клинички презентују диспнејом бива још мањи [13]. Иако је од увођења ултразука плућа и плеуре у дијагностику пацијената који се клинички презентују диспнејом прошло скоро три деценије, ова метода своју потпуну експанзију остварује у посљедњој декади, а обзиром на резултате бројних истраживања, стиче се утисак да ера ултразука плућа и плеуре тек започиње. Постоје веома јасни и недвосмислени разлози за то. Прије свега, ради се о методи која је веома једноставна за извођење и базирана на свега неколико артефаката који се током прегледа региструју на површини плућа и плеуре, а у средишту су патологије животно угрожавајућих стања. У погледу срчане инсуфицијенције, највећи допринос потврди дијагнозе дају ултразвучне Б линије, које се због свог изгледа називају и кометин реп. Оне су еквивалент В интерстицијалним линијама, које се описују на нативном рентгену срца и плућа као знак срчане декомпензације [14-22]. Захваљујући утемељивачу ултразвучне дијагностике плућа и плеуре у клиничкој пракси (*Daniel Lichtenstein*) формулисан је *BLUE* протокол, који се показао веома ефикасним у раду са пацијентима који се презентују знаковима акутне респираторне инсуфицијенције [23]. Поред тога, значај ове технике прегледа није ништа мањи при евалуацији пацијената са политраумом, са циљем процјене постојања пнеумоторакса код политрауматизованих пацијената [24]. Недавно проведена студија, која је укључивала специјализанте ургентне медицине као сонографичаре, показала је да је само два сата едукације за извођење ове методе довољно за апсолутно овладавање техником прегледа [25]. При томе, ефикасност ове методе у погледу потврде или искључивања конгестивне срчане инсуфицијенције је била веома висока (88% - 95% сензитивност и 84% - 92% специфичност прегледа), уз изврсну репродукцибилност [24-25]. У поређењу са нативном радиографијом срца и плућа, ултразвук плућа се показао као метода веће сензитивности и специфичности [25]. Оно што је можда и изненађујуће, утврђена је и веома висока ефикасност ове метода у односу према компјутеризованој томографији плућа. Према неким истраживањима и већа у односу на одређене патологије [16]. Поред дијагностичког значаја, истраживања су показала и прогностичку вриједност ове методе приликом одређивања адекватног терапијског режима пацијената са срчаним попуштањем, са акцентом на правовремену терапију снажним диуретицима. Као компонента *FALLS* протокола, ултразвук плућа пружа значајне податке о потреби за надокнадом течности код пацијената са различитим облицима акутне циркулаторне инсуфицијенције - шока [23]. Утврђено је да пацијенти код којих је терапијски избор био резултат запажања која проистичу из клиничког прегледа и ултразука плућа и плеуре имају мање честе хоспитализације унутар тромјесечног периода, као и ниже вриједности *NT-pro BNP* те бољи квалитет живота у односу на оне пацијенте чији је терапијски режим био посљедица искључиво клиничког прегледа. У овом истраживању нису утврђене значајне разлике у морталитету испитаника унутар тромјесечног периода након прегледа [26-28]. Поред свега наведеног у вези ове технике прегледа, а тиче се ефикасности, једноставности и репродукцибилности, не треба занемарити ни то да се ради о веома јефтиној и, тзв. бедсиде методи, што свакако може бити од користи у раду са животно угроженим пацијентима (уређај се доноси пацијенту, а не пацијент уређају). Пацијенти који у основи својих тегоба имају срчано попуштање, често у почетној фази истог немају јасне клиничке нити радиолошке знакове који са апсолутном сигурношћу говоре о природи болести, нарочито ако се ради о пацијентима без раније познате срчане слабости, или онима који имају и обољење срца и плућа. У том случају би било веома драгоценост имати податке о вриједностима централног венског притиска, као параметра који се неминовно мијења у готово свим облицима срчаног попуштања. Вриједности централног венског притиска се крећу у распону од 0-5 mmHg, а

његов пораст се по правилу одражава на динамику васкуларних структура које су смјештене ретроградно, прије свега на југуларне вене, односно доњу шупљу вену [29]. Мониторинг централног венског притиска се превасходно врши код пацијената у јединицама интензивног лијечења, и то уз помоћ катетера којим се врши директно инвазивно мјерење у нивоу десне преткоморе. Обзиром на комплексност инвазивног мјерења централног венског притиска, и поред несумњивог значаја у раду са пацијентима који имају срчано попуштање, та пракса је доминантно заступљена у јединицама интензивног лијечења. Међутим, истраживања су показала да се уз помоћ ултразвучног апарата могу добити веома прецизни подаци о централном венском притиску, без да се мора вршити било каква инвазивна процедура [29]. Утврђено је да постоји висок степен негативне корелације између индекса колапсибилности доње шупље вене и вриједности централног венског притиска [30].

У поглављу **Циљеви истраживања**, исти су јасно наведени.

Основни циљ истраживања је био испитати ефикасност прехоспиталне класификације испитаника који су се клинички презентовали диспнејом, а на бази интегрисане примјене ултразвука плућа, апроксимативне процјене централног венског притиска ултразвучном анализом доње шупље вене и *BREST* скорa.

Ближи циљеви истраживања су били:

1. Утврдити просјечне вриједности *NT-pro BNP* код испитаника који су *LUSBI* протоколом означени као акутна срчана слабост.
2. Испитати утицај јачине гломеруларне филтрације на вриједности *NT-pro BNP*.
3. Утврдити просјечне вриједности *NT-pro BNP* унутар различитих категорија централног венског притиска (нормалан, интермедијарно повишен, висок).
4. Испитати ефикасност максималног дијаметра *IVC* и индекса колапсибилности *IVC* у евалуацији кардијалног поријекла диспнеје.

У поглављу **Хипотезе**, исте су јасно наведене:

1. Испитаници селектовани *LUSBI* протоколом као присутна/могућа акутна срчана слабост имају више просјечне вриједности *NT-pro BNP* у односу на испитанике означене негативно *LUSBI* протоколом на постајање акутне срчане слабости.
2. Процијењена јачина гломеруларне филтрације негативно корелира са нумеричким вриједностима *NT-pro BNP*.
3. Испитаници код којих је ултразвучном анализом *IVC* утврђен интермедијарно повишен или висок ЦВП имају више просјечне вриједности *NT-pro BNP* у односу на испитанике са нормалним *CVP*.
4. Максимални дијаметар *IVC* је ефикаснији предиктор акутне срчане слабости у односу на индекс колапсибилности *IVC*.

Литература:

1. Hutchinson A, Pickering A, Williams P, Bland JM, Johnson MJ. Breathlessness and presentation to the emergency department: a survey and clinical record review. *BMC Pulm Med.* 2017 Mar 20;17(1):53.
2. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC, Fermann GJ, deSouza I, Sinert R. Diagnosing Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2016 Mar;23(3):223-42. doi: 10.1111/acem.12878. Epub 2016 Feb 13. PMID: 26910112.
3. American Heart Association. Heart Failure. February 2, 2018.
4. Hunter BR, Martindale J, Abdel-Hafez O, et al. Approach to acute heart failure in the emergency department. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;60(2):178–86.
5. Wayne D. Rosamond, et al . Classification of Heart Failure in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: A Comparison of Diagnostic Criteria . 2012 Mar 1; 5(2): 152–159.
6. Omersa D, Farkas J, Erzen I, Lainscak M. National trends in heart failure hospitalization rates in Slovenia 2004–2012. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(11):1321–8.
7. Kuo DC, Peacock WF. Diagnosing and managing acute heart failure in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med.* 2015;2(3):141–9.
8. Jesse Borke . Natriuretic Peptides in Congestive Heart Failure . March 09, 2021.
9. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM . General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. 2008 Feb 12;117(6):743-53.
10. H. Eriksson, K. Caidhal, B Larsson, et al. Cardiac and pulmonary causes of dispnea - validation of scoring test for clinical - epidemiological use: the study of men born in 1913. *Eur Heart J*, 8 (1987) , pp. 1007 - 1014.
11. Aaron L. Baggish, et al. A validated clinical and biochemical score for the diagnosis of acute heart failure: the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Acute Heart Failure Score. 2006 Jan;151(1):48-54.
12. Adrien Basset , Emmanuel Nowak , Philippe Castellant, et al. Development of a clinical prediction score for congestive heart failure diagnosis in the emergency care setting: The Brest score . 2016 Dec;34(12):2277-2283.
13. Yesheng Pan, et al. NT-proBNP test with improved accuracy for the diagnosis of chronic heart failure . December 2017 [Medicine](#) 96(51):e9181.
14. Liteplo AS, Marill KA, Villen T, Miller RM, Murray AF, Croft PE, et al. Emergency thoracic ultrasound in the differentiation of the etiology of shortness of breath (ETUDES): sonographic B-lines and N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide in diagnosing congestive heart failure. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 201– 210.
15. Georg C. Pleura i zid grudnog koša; Ultrazvučna dijagnostika – diferencijalna dijagnoza, atlas – Schmidt G. Data Status, 2010.
16. Rafael Tostes Muniz et all. Pulmonary Ultrasound in Patients with Heart Failure - Systematic Review . 2018 Jul; 110(6): 577–584.
17. Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghide M, Picano E. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 70– 77.
18. Whitson MR, Mayo PH. Ultrasonography in the emergency department. *Crit Care.* 2016 Aug 15;20(1):227.
19. Lee FC. Lung ultrasound-a primary survey of the acutely dyspneic patient. *J Intensive Care.* 2016 Aug 31;4(1):57.
20. Burnett HC, Nicholson DA. Current and future role of ultrasound in the emergency department. *J Accid Emerg Med* 1999 Jul; 16(4): 250–254.

21. Michalke JA. An overview of emergency ultrasound in the United States. *World J Emerg Med.* 2012; 3(2): 85–90.
22. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC et al. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 223– 242. *Med.* 2012; 3(2): 85–90.
23. Daniel A. Lichtenstein . BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill . 2015 Jun;147(6):1659-1670.
24. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38: 577– 591.
25. Msolli MA, Sekma A, Marzouk MB, Chaabane W, Bel Haj Ali K, et al. Bedside lung ultrasonography by emergency department residents as an aid for identifying heart failure in patients with acute dyspnea after a 2-h training course. *Ultrasound J.* 2021 Feb 9;13(1):5.
26. Martindale JL, Noble VE, Liteplo A. Diagnosing pulmonary edema: lung ultrasound versus chest radiography. *Eur J Emerg Med* 2013; 20: 356– 360.
27. Zanobetti M, Poggioni C, Pini R. Can chest ultrasonography replace standard chest radiography for evaluation of acute dyspnea in the ED? *Chest* 2011; 139: 1140– 1147.
28. Mhanna M, Beran A, Nazir S, Sajdeya O, Srouf O, Ayesh H, et al. Lung ultrasound-guided management to reduce hospitalization in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2022 May;27(3):821-826.
29. Ciozda W, Kedan I, Kehl DW, Zimmer R, Khandwalla R, Kimchi A. The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. *Cardiovasc Ultrasound.* 2016 Aug 20;14(1):33.
30. Taniguchi T, Ohtani T, Nakatani S, Hayashi K, Yamaguchi O, Komuro I, et al. Impact of Body Size on Inferior Vena Cava Parameters for Estimating Right Atrial Pressure: A Need for Standardization? *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1420–7.

1. Укратко описати разлоге због којих су истраживања предузета и представити проблем, предмет, циљеве и хипотезе.
2. На основу прегледа литературе, сажето приказати резултате претходних истраживања у вези проблема који је истраживан (водити рачуна да обухвата најновија и најзначајнија сазнања из те области код нас и у свијету).
3. Навести допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања.
4. Навести очекивани научни и практични допринос дисертације.

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

Истраживање је проведено у Служби хитне медицинске помоћи са едукативним центром Дома Здравља у Бањој Луци, у облику студије пресека, а током периода септембар 2022. – септембар 2023. године. Истраживањем је било обухваћено 80 испитаника са кардиоваскуларним и пулмолошким обољењима, као што су: артеријска хипертензија, кардиомиопатија, дијабетес мелитус, гојазност, хронична опструктивна болест плућа, бронхијална астма.

Након стицања укључујућих критеријума, испитаници су били подијељени у двије групе, експерименталну и контролну, у складу са постојањем диспноичних тегоба у тренутку селекције, на начин да су обе групе имале по 40 испитаника. Сви испитаници су потписали писани информисани пристанак о учешћу у истраживању. Информације о истраживању, могућност одустајања у било којем тренутку, као и повјерљивост су били дио упутства означеног као Информација за пацијенте.

Демографске карактеристике (укључујући пол, старост и статус пушења) су прикупљене путем упитника. Са сваким испитаником је иницијално обављен разговор везан за историју болести, те је на основу тога креиран *BREST* скор. На основу вриједности *BREST* скорa пацијенти су класификовани у групе ниског, средњег и високог ризика за акутизацију срчане слабости.

Поред тога, сваком испитанику је обављен клинички преглед, те утврђени следећи параметри: артеријски крвни притисак, фреквенција срца, респирација, тјелесна температура, сатурација хемоглобина кисеоником (пулсна оксиметрија), антропометријска мјерења (тјелесна тежина и висина) са циљем израчунавања индекса тјелесне масе, електрокардиографски запис.

Од лабораторијских анализа крви су урађени: комплетна крвна слика, диференцијална крвна слика, *C* реактивни протеин, *NT-pro BNP*, уреа, креатинин.

Узимање података о историји болести, узорковање крви, као и ултразвучни преглед плућа и плеуре, односно мјерење дијаметра доње шупље вене обавио је главни истраживач.

Све наведено је обављено у Служби хитне медицинске помоћи са едукативним центром при Дому Здравља у Бања Луци.

Инструменти мјерења

Клинички преглед је се састојао из следећих елемената:

- а) аускултација срца
- б) аускултација плућа

Уз клинички преглед, испитаницима је обављено мјерење артеријског крвног притиска, сатурације хемоглобина кисеоником на периферији, антропометријска мјерења (мјерење тјелесне висине и масе), електрокардиографски запис.

Ултразвучна анализа плућа и плеуре

Прије извођења ултразвучног прегледа испитаници су детаљно упознати са техником прегледа. За извођење прегледа није била неопходна посебна припрема испитаника, обзиром да чиниоци који иначе утичу на ултразвучни преглед других региона не остварују значајан допринос интерпретацији сонографских карактеристика плућа и плеуре. За извођење прегледа користио се ултразвучни апарат *ALPINION E CUBE 7*, са својом линеарном и конвексном сондом. У зависности од клиничког стања испитаника, преглед је обављен у положају супинације (лежећи положај на леђима), те у сједећем/полусједећем положају. Оба предња хемиторакса су подијељена на по 4 плућна поља, тако да је укупно било 8 поља за ултразвучну анализу на предњем торакалном зиду. Медијална граница плућних поља је била парастернална линија, те задња аксиларна линија латерално. Горња поља су од доњих одвојена интермамиларном линијом. Кранијална граница плућних поља је била доња ивица клавикуле, а каудално ребарни лукови. Постериорно су се анализирали по 2 плућна поља за сваки хемиторакс, тако да је укупан број плућних поља за сонографску анализу био 12. Границе постериорних поља су биле паравертебрална линија медијално, задња аксиларна линија латерално, односно кранио-каудално ивице скапуле. За анализу плеуре је кориштена линеарна високофреквентна сонда (8-15Hz). За анализу дубљих структура (плућног паренхима, френикокосталних синуса) је кориштена нискофреквентна сонда (3-5Hz), која се карактерише слабијом резолуцијом али изузетном пенетрантношћу.

Ултразвучно мјерење дијаметара доње шупље вене

Прије извођења ултразвучног мјерења, испитаници су детаљно упознати са поступком. За визуелизацију доње шупље вене кориштена је конвексна нискофреквентна сонда (3-5Hz). Обзиром да доња шупља вена пролази „ кроз јетру ”, она нам је служила као акустични прозор за идентификацију доње шупље вене предњим приступом. Пацијенти су били смјештени у лежећи положај на леђима или полусједећи положај (сједећи положај - изражена диспнеја).

Преглед је започет субкосталним приступом у трансверзалној равни, а након што је идентификована доња шупља вена, курсор сонде је усмјерен кранијално ради добијања лонгитудиналне осовине посматраног објекта. Уколико је идентификација доње шупље вене била отежана, уз помоћ курвilinearне (кардиолошке) сонде је идентификована десна преткомора субкосталним приступом, након чега је курсор усмјерен кранијално ради добијања доње шупље вене у лонгитудиналној равни.

Мјерење дијаметара доње шупље вене током респираторног циклуса је вршено у нивоу ушћа у десну преткомору, или око 1 цм кранијално од ушћа хепатичних вена у доњу шупљу вену. Мјерење дијаметара доње шупље вене је обављено иницијално у *V* моду (двоструки прозор за обе фазе респираторног циклуса), односно *M* моду. Код немогућности идентификације доње шупље вене предњим приступом (изражена гојазност, метеоризам, деформитети предњег трбушног зида), кориштен је латерални приступ. У ту сврху је употребљена конвексна сонда, положена на средњу аксиларну линију у нивоу ребарног лука (зависно од конституције испитаника потребно прилагодити положај сонде). Ултразвучна слика је у том случају обухватала проксимално положену јетру, испод које су се налазиле двије цјевасте структуре, доња шупља вена (у средини) и абдоминална аорта.

Након извршеног мјерења дијаметара доње шупље вене (израженог у милиметрима), уз помоћ наведене формуле је израчунат индекс колапсибилности:

индекс колапсибилности доње шупље вене (изражен у процентима) = експираторни дијаметар (максимални) - инспираторни дијаметар (минимални) / експираторни дијаметар (максимални).

Одређивање централног венског притиска помоћу индекса колапсибилности доње шупље вене

У зависности од измјерених дијаметара доње шупље вене (*IVC*) и индекса колапсибилности исте, вриједности централног венског притиска (*CVP*) су класификоване у три категорије:

- нормалан *CVP* (0-5 mmHg): максималан дијаметар *IVC* \leq 21 мм, индекс колапсибилности $>$ 50%

- интермедијарно повишен *CVP* (5-10 mmHg):

а) максималан дијаметар *IVC* \leq 21 мм, индекс колапсибилности $<$ 50%;

б) максималан дијаметар *IVC* $>$ 21мм, индекс колапсибилности $>$ 50%.

- повишен *CVP* (10-20 mmHg): максималан дијаметар *IVC* $>$ 21мм, индекс колапсибилности $<$ 50%.

Стратификација ризика за срчану инсуфицијенцију у облику *BREST* скорa

Након обављеног клиничког прегледа, ултразвучног прегледа плућа и плеуре, као и мјерења доње шупље вене, приступило се стратификацији ризика за срчану инсуфицијенцију исказану у облику *BREST* скорa. Елементи *BREST* скорa су следећи:

- анамнестички подаци: доб, изненадна диспнеја, почетак симптома ноћу, ортопнеја
- чиниоци ризика: претходна епизода срчане слабости, инфаркт миокарда, хронична опструктивна болест плућа
- клиничке варијабле: инспираторни пукоти на плућима, тјестаста отоци поткољеница
- ЕКГ абнормалности: СТ сегмент абнормалности, фибрилација/флатер преткомора

Нумеричке вриједности појединачних елемената *BREST* скорa су исказане кроз вриједност 1 за све чиниоце изузев изненадне диспнеје, претходне епизоде срчане слабости, инспираторних

пукота на плућима - који имају вриједност 2, те хроничне опструктивне болести плућа која од укупног скорa одузима 2 бода, то јест има нумеричку вриједност минус (-) 2 бода.

Испитаници чији максималан нумерички скор има вриједност 0-3 бода су означени као негативни у контексту *BREST* скорa (одсутна срчана инсуфицијенција). Испитаници чији максималан нумерички скор има вриједност изнад 9 бодова су у контексту *BREST* скорa означени као позитивни (присутна срчана инсуфицијенција). Нумеричка вриједност *BREST* скорa са 4-5 бодова означава могућност присутне срчане инсуфицијенције ниског ризика, односно са 6-9 бодова могућност постојања срчане инсуфицијенције високог ризика.

Интегрисан у *LUSBI* протокол, *BREST* скор је модификован у погледу нумеричких вриједности, те су они испитаници са 0-5 бодова имали негативну *BREST* варијаблу *LUSBI* профила, односно они са 6 и више бодова имали позитивну *BREST* варијаблу *LUSBI* профила.

1. Описати и дати основне карактеристике материјала који је обрађиван, критеријуме који су узети у обзир за избор материјала.
2. Дати кратак увид у примијењени метод истраживања, при чему је важно оцијенити сљедеће:
 - a. Да ли су примијењене методе истраживања адекватне, довољно тачне и савремене, имајући у виду достигнућа на том пољу у свјетском оквиру;
 - b. Образложити евентуалне измјене првобитног плана истраживања;
 - c. Да ли је обим истраживања довољан за доношење поузданих закључака или је потребно проширити постојеће или увести нове методе;
 - d. Да ли је статистичка обрада података адекватна, ако је кориштена при обради резултата.

6. РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

У поглављу **Резултати**, исти су јасно дефинисани и тумачени, док су у поглављу **Дискусија** анализирани у односу на резултате претходних студија.

Између експерименталне и контролне групе испитаника уочена је високо статистички значајна разлика у просјечним вриједностима *NT-pro BNP* у крви ($p < 0,001$). Испитаници експерименталне групе имали су значајно више просјечне вриједности *NT-pro BNP* у односу на испитанике контролне групе ($2184,57 \pm 5672,14$ *pg/ml* у односу на $179,93 \pm 264,50$ *pg/ml*).

Кардијални узрок болести имало је 12 испитаника (15%), значајно чешће испитаници из експерименталне у односу на контролну групу (30% у односу на 0%; $p < 0,001$). Од укупног броја испитаника 66 (82,5%) било је упућено на хоспитализацију, значајно чешће ($p = 0,003$) испитаници из експерименталне групе (30%) у односу на испитанике из контролне групе (5%). Фибрилацију преткомора имало је 11 (13,8%) испитаника, значајно чешће ($p = 0,023$) испитаници из експерименталне (22,5%) у односу на контролну групу (5%). *Wheezing* и продужен или ослабљен експиријум имало је 27,5% испитаника, а пукоте 6,3% испитаника. Значајно чешће су *wheezing* имали испитаници из експерименталне у односу на контролну групу (55% у односу на 0%; $p < 0,001$).

Од укупног броја испитаника 55 (68,8%) имало је *A* профил, 4 (5%) имало је *B* профил, 1 (1,3%) испитаник имао је *C* профил, 18 (22,5%) испитаника имало је *AB* профил, док је преосталих 2 (2,5%) испитаника имало *B PLAPS*. Између група испитаника уочена је статистички значајна разлика ($p = 0,039$) у дистрибуцији *LUS* профила, при чему су испитаници из експерименталне групе значајно рјеђе имали *A* профил (55% у односу на 82,5%), а чешће имали *B* профил (10% у односу на 0%), *AB* профил (27,5% у односу на 17,5%) и *B PLAPS* (5% у односу на 0%) у односу на контролну групу испитаника .

Анализом параметара *BREST* скорa уочено је да је значајно више испитаника експерименталне групе у односу на контролну групу имало више од 65 година (82,5% у односу на 42,5%; $p<0,001$), изненадну диспнеју (70% у односу на 0%; $p<0,001$), почетак симптома ноћу (60% у односу на 0%; $p<0,001$), ортопнеју (40% у односу на 0%; $p<0,001$), ранију епизоду срчане слабости (35% у односу на 5%; $p<0,001$), ХОБП (40% у односу на 0%; $p<0,001$), инспираторне пукоте на плућима (20% у односу на 0%; $p=0,003$), тјестасте отоке поткољеница (22,5% у односу на 0%; $p=0,001$) и фибрилацију/флатер преткомора (25% у односу на 5%; $p=0,012$). Разлика у односу на учесталост појаве ранијег инфаркта миокарда и абнормалности СТ сегмента на ЕГК-у између експерименталне и контролне групе није уочена.

Између експерименталне и контролне групе испитаника уочена је висока статистички значајна разлика у учесталостима *LUSBI* профила ($p=0,003$). Испитаници експерименталне групе у односу на контролну групу су значајно чешће имали *A 1* профил (17,5% у односу на 0%), *B 0* профил (2,5% у односу на 0%), *B 2* профил (7,5% у односу на 0%), *AB 0* профил (20% у односу на 17,5%), *AB 1* профил 5% у односу на 0%), *C 0* профил (2,5% у односу на 0%) и *B PLAPS 2* профил (5% у односу на 0%).

Између експерименталне и контролне групе испитаника уочена је статистички значајна разлика у учесталости *CVP* мјереног апроксимативно према индексу колапсибилности и максималном дијаметру доње шупље вене ($n=0,050$). Значајно је више испитаника експерименталне групе имало повишен (25%) *CVP* у односу на испитанике контролне групе (7,5%). Такође, испитаници експерименталне групе имали су значајно чешће интермедијаран *CVP* (12,5%) у односу на контролну групу испитаника (7,5%).

Унутар експерименталне групе испитаника уочена је висока статистички значајна разлика у просјечним вриједностима *NT-pro BNP* између група подијељених према *LUS* профилима. Испитаници са *B PLAPS* профилем имали су високо статистички значајно више вриједности *NT-pro BNP* ($20159,00\pm 2200,00$ pg/ml), у односу на испитанике са *A* профилем ($1141,29\pm 1962,24$ pg/ml), *B* профилем ($2273,00\pm 2604,98$; $p<0,001$), *Ц* профилем ($257,80\pm 142,13$ pg/ml) и *AB* профилем ($1146,06\pm 1652,71$ pg/ml).

Испитаници експерименталне групе са високим ризиком за срчану инсуфицијенцију имали су високо статистички значајно више просјечне вриједности *NT-pro BNP* ($5248,06\pm 1212,02$ pg/ml) у односу на испитанике са одсутном срчаном инсуфицијенцијом ($212,67\pm 164,11$ pg/ml; $p<0,001$), могућом срчаном инсуфицијенцијом ниског ризика ($1185,871557,43$ pg/ml; $p<0,001$) и присутном срчаном инсуфицијенцијом ($1568,00\pm 452,03$ pg/ml; $p<0,001$). Такође, уочена је висока статистички значајна разлика у вриједностима *NT-pro BNP* између испитаника са одсутном и присутном срчаном инсуфицијенцијом, при чему су испитаници са присутном срчаном инсуфицијенцијом имали значајно више просјечне вриједности *NT-pro BNP* ($p<0,001$).

Испитаници експерименталне групе су према *LUSBI* протоколу подијељени на групе. Између група испитаника уочена је висока статистички значајна разлика у просјечним вриједностима *NT-pro BNP*. Испитаници групе *B PLAPS* имали су значајно више просјечне вриједности *NT-pro BNP*. ($20159,00\pm 3114,02$ pg/ml) у односу на групе са *A 0* профилем ($393,78\pm 121,22$ пг/мл; $p<0,001$), *A 1* профилем ($2974,98\pm 921,13$ pg/ml; $p<0,001$), *B 0* профилем ($277,01\pm 192,97$ pg/ml; $p<0,001$), *B 2* профилем ($2938,33\pm 1712,11$ pg/ml; $p<0,001$), *AB 0* профилем ($250,87\pm 91,03$ pg/ml; $p<0,001$), *AB 1* профилем ($4291,35\pm 163,07$ pg/ml; $p<0,001$) и *C 0* профилем ($257,80\pm 83,73$ pg/ml; $p<0,001$). Такође, уочено је да су просјечне вриједности *NT-pro BNP* биле веће у групи са *A 1* профилем у односу на *A 0* профил ($p<0,001$) и *B 0* профил ($p<0,001$). Вриједности *NT-pro BNP* у групи са *B 2* профилем биле су веће у односу на *B 0* ($p<0,001$) и *AB 0* профил ($p<0,001$). Такође, вриједности *NT-pro BNP* биле су веће у групи са *AB 1* профилем у односу на *AB 0* ($p<0,001$) и *C 0* профил ($p<0,001$) Код контролних испитаника није уочена значајна разлика у просјечним вриједностима *NT-pro BNP* у односу на групе подељене према *LUSBI* протоколу.

На основу анализе резултата актуелног истраживања, нарочит допринос *LUSBI* протокола се очекује у раду пацијентима следећих карактеристика:

- деснострани срчани слабост (одсуство плућне конгестије), код које се очекује присуство *non-B* профила, уз значајно позитивне придружене варијабле (*IVC*, *BREST* скор)
- лијевострани срчани слабост (*B* профил, или *AB* профил код непотпуне плућне конгестије), те значајно позитивне придружене варијабле (*IVC*, *BREST* скор)
- комбинована ХОБП, срчани слабост, запаљење плућа; за искључивање кардијалне природе узрока тегоба значајне негативне придружене варијабле (*IVC*, *BREST* скор), односно позитивност придружених варијабли у контексту кардијалног поријекла тегоба (или доминације акутне срчане слабости).

Треба напоменути да нити један досадашњи протокол који подразумијева примјену ултразвука плућа није систематично интегрисао горе описане варијабле у јединствене профиле дијагностичко-терапијског протокола. То и јесте била основна намјера *LUSBI* протокола. Обзиром да је студијска популација овога истраживања била реалативно мала, те да је описани протокол новоформиран, потребно је планирати друга истраживања која би потврдила запажања која проистичу из актуелног.

Резултати докторске дисертације су приказани правилно, логично, и тумачени јасно, а такође су наведена ограничења студије и поређења са сличним истраживањима.

1. Укратко навести резултате до којих је студент дошао.
2. Оцијенити да ли су добијени резултати јасно приказани, правилно, логично и јасно тумачени, упоређујући их са резултатима других аутора и да ли је студент при томе испољавао довољно критичности.
3. Посебно је важно истаћи до којих нових сазнања се дошло у истраживању, који је њихов теоријски и практични допринос, те да ли указују на нове правце истраживања.

7. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска дисертација др мед. Бориса Дојчиновића, под називом „Комбинована ефикасност ултразвука плућа и мјерења индекса колапсибилности доње шупље вене у евалуацији диспнеје кардијалног и некардијалног поријекла” је написана према одобреној пријави, принципима израде научно-истраживачког рада, те представља оригинално и самостално дјело кандидата. Описане методе истраживања су адекватне, те је њиховом примјеном могуће добити поуздане резултате.

Докторска дисертација, према добијеним и описаним резултатима, као и изнијетим закључцима представља оригинални научни допринос у области ургентне медицине, пулмологије и кардиологије.

LUSBI протокол, који представља дијагностички алгоритам настао као резултат интеграције трију варијабли (ултразвука плућа, *BREST* скор и ултразвучне анализе доње шупље вене), показао је обећавајуће резултате у евалуацији диспнеје кардијалног и некардијалног поријекла, те као такав може имати значајну улогу у свакодневно клиничком раду, нарочито са пацијентима који у основи могућег непосредног узрока диспноичних тегоба имају кардијално и некардијално поријекло.

Чланови комисије на основу укупне оцјене докторске дисертације једногласно дају позитивну оцјену о завршеној докторској дисертацији под називом: „Комбинована ефикасност ултразвука плућа и мјерења индекса колапсибилности доње шупље вене у евалуацији диспнеје

кардијалног и некардијалног поријекла" др мед. Бориса Дојчиновића, те предлажу члановима Научно-наставног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци да прихвате овај извјештај и омогуће јавну одбрану докторске дисертације пред Комисијом у истом саставу.

1. Навести најзначајније чињенице које дају научни значај тези.
2. На основу укупне оцјене дисертације, комисија предлаже:
 - да се докторска дисертација прихвати, а студенту одобри одбрана,
 - да се докторска дисертација враћа студенту на дораду (да се допуни или измијени) или
 - да се докторска дисертација одбија.

Мјесто и датум:
Бања Лука, 27.11.2024. године.

др Душко Вулић, с.р. редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, председник комисије

др Пеђа Ковачевић, с.р. ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, члан комисије

др Саша Вукмировић, с.р. редовни професор, ужа научна област Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија, члан комисије

др Бојана Царић, с.р. ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, резервни члан

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије дужан је да у извјештај унесе образложење, односно разлоге због којих не жели да потпише извјештај.

У прилогу Извјештаја доставити:

1. Одлуку о прихватању извјештаја Комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације;
2. Одлуку о именовану Комисије за оцјену урађене докторске дисертације;
3. Доказе о подобности чланова Комисије за оцјену урађене докторске дисертације (радови и пратећи докази из члана 16. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 35. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године); и
4. Доказе о подобности кандидата (радови и пратећи докази из члана 15. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 34. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године).