

## 1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-5389/3-1, од 28. 05. 2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Др Бошка Милева, под називом:

### „Утицај интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са тешком формом акутног панкреатитиса“

Чланови комисије су:

1. Проф. др Драган Миловановић, **председник**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,
2. Проф. др Снежана Јанчић, **члан**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија,
3. Проф. др Дарко Мирковић, **члан**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија,
4. Доц. др Драгче Радовановић, **члан**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија,
5. Доц. др Лепосава Секуловић, **члан**, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Радиологија

## 2. Извештај комисије о подобности теме

### 2.1. Кратка биографија кандидата

Др Бошко (Иван) Милев, рођен је у Кладову у Србији 05.10.1968. Након редовног војног рока, уписује Медицински факултет у Крагујевцу, а дипломира 1993. У периоду од 1995/96. био је асистент на предмету Хистологија са ембриологијом на Медицинском факултету у Крагујевцу. Специјализацију из опште хирургије започиње 1994 год на Медицинском факултету у Београду, а наставља у ВМА 1996, а одлуком Катедре за хирургију, одобрено му је полагање специјалистичког испита 18 месеци пре рока. Положио је са одличном оценом и од 2000. ради као хирург у ВМА. Од 2007. године је начелник Кабинета за абдоминалну и ендокрину хирургију, а од 2011 је на одељењу за општу хирургију ВМА. Завршио је трећу годину докторских академских студија и положио усмени докторски испит са одличном оценом на МФ у Крагујевцу.

У Норвешкој- Sessvollmoen и Осло (Ullevål hospital), 2007 и 2009 године завршава „Тактички и траума курс за учешће у међународним мировним операцијама“. У 2008. завршио обуку са интраоперативном гама сондом EUROPROBE System II ради мапирања

и биопсије стражарећег лимфног чвора „sentinel nodes biopsy“ код болесника са карциномом дојке у Institute Gustave Roussy, Villejuif – Paris и донео овај метод у практичну употребу на Војномедицинској академији. Одлуком Народне Скупштине Републике Србије и Министарства одбране Владе Републике Србије, упућен је - 23. јуна 2009 год. као хирург, члан првог српског хируршког тима у мисију УН – MINURCAT у Африци (Чад и Централноафричка Република), где је провео пет месеци у оквиру Норвешке пољске болнице. Током 2010 провео је три месеца у Токију / Јапан, у Националном центру- National cancer center- NCC, код проф Moriye на усавршавању из области онколошке дигестивне и колоректалне хирургије.

Члан је СЛД-а, члан Хируршке секције СЛД-а, ЈУЕХ-а, Удружења колопроктолога, Удружења онколошких хирурга Србије, Удружења хирурга и гастроентеролога Србије. Инструктор је из области лапароскопске хирургије (изводи хируршке процедуре на желуцу, колону и жучним путевима), а бави се хирургијом из области колопроктологије и ендокрином хирургијом (панкреас, дојка, тиреоидна и паратиреоидна жлезда).

## **2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације**

**Наслов:** „Утицај интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са тешком формом акутног панкреатитиса“

**Предмет:** Испитивање утицаја интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са акутним панкреатитисом.

**Хипотеза:** Интраабдоминални притисак изнад 20 mmHg у континуираном трајању од три дана (72 часа) доводи до развоја компартмент синдрома код болесника са акутним панкреатитисом, постоји позитивна корелација између вредности интраабдоминалног притиска и степена некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива код особа са акутним панкреатитисом, болесници код којих је дошло до развоја компартмент синдрома имају већи степен некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива, повишене вредности интраабдоминалног притиска, тежи степен некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива, као и постојање системских компликација акутног панкреатитиса су повезани са лошијим исходом лечења акутног панкреатитиса, Мортелов скор има већу предиктивну вредност за процену исхода лечења акутног панкреатитиса у односу на Балтазаров скор.

## **2.3. Подобност кандидата**

Кандидату је објављен један рад у целини за штампу у часопису са CC/SCI листе, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

**Milev Boško, Mirković D, Bezmarević M, Mišović S, Mitrović M, Jovanović M, Mirković Lj, Milev Borka, Radenković D.** Intraabdominalna hipertenzija i abdominalni kompartment sindrom. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(8): 674–680. M23=3 бода

## **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Акутни панкреатитис (АП) је полиморфно обољење панкреаса које се у интензитету креће од лаког едематозног облика до тешког некротичног панкреатитиса који се одликује развојем некрозе, ендогене интоксикације са оштећењем виталних органа (јетре, бубрега, плућа, срца и др.), а често је разлог смрти болесника. Оба облика се одликују појавом бола, два до три пута повишених вредности амилаза у серуму и урину, узлтразвучном или МСЦТ потврдом уколико постоји дијагностичка дилема.

Идеалан прогностички метод омогућава брзо препознавање разлика између болесника са благом и оних са тешком формом АП, тако да болесници који би могли потенцијално да развију компликације, буду праћени и лечени интензивније. Квантификација тежине акутног панкреатитиса у што ранијој фази болести је и даље предмет стручних расправа.

Мало је метода које директно мере тј. квантификују оштећење панкреаса и тиме процењују степен АП, али и они дају адекватне резултате тек након 96 часова од почетка болести. Процена тежине у почетку болести, у првих 48 часова, битно детерминише терапијске методе и значајно мења морбидитет и морталитет болесника.

Мерењем интраабдоминалног притиска и коришћењем модификованог СТ индекса, Мортелових критеријума, може се предвидети настанак тешког облика акутног панкреатитиса, и проценити степен некрозе панкреаса, а тиме допринети што ранијој примени интензивних мера реанимације, од конзервативних до хируршких у виду декомпресије, било хируршке или перкутане.

Абдоминални компартмент синдром (ACS) је присутан код свих пацијената ако је интраабдоминални притисак виши од 20 mmHg, али и притисак 10-15 mmHg је сигнификантан за настанак органских дисфункција (олигурија, повишен плућни притисак, хипоксија, смањење минутног волумена срца, хипотензија или ацидоза). Јавља се у око 79,3 % случајева оболелих од АП, а удружен је са високим морбидитетом и морталитетом. Идентификација и брижљиво праћење болесника са ризиком, укључујући и мерење ИАП треба да буде рутина, како би се избегле нежељене последице овога стања. Значајно је да се што раније одреди прогноза и модалитет лечења АП. Рана процена тежине и континуирано праћење болесника са акутним панкреатитисом (АП) основни су предуслови за адекватно лечење. Абдоминална декомпресија је једини начин за третирање ACS, те је преко потребно одредити право време када јој треба приступити.

Интраабдоминална хипертензија (ИАХ) и абдоминални компартмент синдром (ACS) често су описивани код болесника са абдоминалном траумом, запаљенским процесима у абдомену (панкреатитиси), или после ургентних хируршких процедура у абдомену. Потребно је да се докаже значај и примена вредности ИАП у прогностичким и терапијским водичима, а нарочито у лечењу акутног панкреатитиса (АП), где има значајну клиничку примену. Повишен ИАП или интра-абдоминална хипертензија (ИАХ) је дефинисала Светска Асоцијација за абдоминални компартмент синдром (WSACS) као продужену или понављану патолошку елевацију ИАП изнад 12 mmHg. Абдоминални компартмент синдром (ACS) је дефинисан као продужена елевација ИАП-а изнад 20 mmHg у комбинацији са новонасталом развијеном органском дисфункцијом. Нормалне вредности ИАП-а крећу се око 6,5 mmHg, варирају током респираторног циклуса, а расту са повећањем индекса телесне масе. Градусни систем за ИАХ: степен I: ИАП 12–15 mmHg; степен II: ИАП 16–20 mmHg; степен III: ИАП 21–25 mmHg; и степен IV: ИАП > 25 mmHg. Интраабдоминални притисак ће се мерити индиректном трансвезикалном методом, преко уринарног катетера који је пласиран у мокраћну бешику.

Повишен притисак у трбушној дупљи код панкреатитиса може оштетити функцију плућа, срца, бубрега и јетре, изазивајући или погоршавајући органску дисфункцију. Он подразумева поред ИАП изнад 12 mmHg, присуство једног или више од следећих знакова клиничке манифестације: олигурија, повишен плућни притисак, хипоксија, смањење срчаног оутпут-а, хипотензија или ацидоза. Морбидитет и морталитет код ACS приписује се његовим ефектима на органске системе. Због овога, ACS има висок морталитет и поред третмана. Основни принципи лечења ACS су превенција, рано препознавање и

правовремено реаговање адекватним процедурама, како конзервативним, тако агресивним, у смислу декомпресивне лапаротомије.

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

### *Значај студије*

Акутни панкреатитис (АП) је акутна панкреасна инфламација, која се јавља од лаких едематозних и реверзибилних форми панкреатитиса до тешких некротичних форми удружених са високим процентом морбидитета и морталитета. Од изузетне важности је процена и одређивање степена озбиљности у иницијалним фазама овог обољења непредвидљивог исхода. По студијама рађеним уназад пар година абдоминални компартмент синдром (АКС) (повишен интраабдоминални притисак изнад 20 mmHg уз органску дисфункцију) присутан је у око 79,3% оболелих од акутног панкреатитиса.

Основни циљ истраживања је испитивање утицаја интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са акутним панкреатитисом.

Повишене вредности интраабдоминалног притиска, тежи степен некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива, као и постојање системских компликација акутног панкреатитиса су повезани са лошијим исходом лечења акутног панкреатитиса. Значај оваквог испитивања је могућност индивидуализованог, рационалнијег, ефикаснијег и економски оправданијег лечења болесника са акутним панкреатитисом.

### *Циљ и хипотезе студије*

Главни циљеви истраживања су: одређивање граничне вредности и дужине трајања повишеног интраабдоминалног притиска при којима долази до развоја компартмент синдрома код пацијената са акутним панкреатитисом, процена степена некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива у зависности од вредности интраабдоминалног притиска, процена степена некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива у зависности од постојања компартмент синдрома код пацијената са акутним панкреатитисом, анализа утицаја вредности интраабдоминалног притиска, степена некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива, као и системских компликација акутног панкреатитиса (оштећења удаљених органа и органских система) на исход лечења акутног панкреатитиса, анализа предиктивне вредности Балтазаровог и Мортеловог скорa за процену исхода лечења акутног панкреатитиса.

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

Акутни панкреатитис (АП) је акутна панкреасна инфламација, која се јавља од лаких едематозних и реверзибилних форми панкреатитиса до тешких некротичних форми удружених са високим процентом морбидитета и морталитета. Од изузетне важности је процена и одређивање степена озбиљности у иницијалним фазама овог обољења непредвидљивог исхода. По студијама рађеним уназад пар година абдоминални компартмент синдром (АКС) (повишен интраабдоминални притисак изнад 20 mmHg уз органску дисфункцију) присутан је у око 79,3% оболелих од акутног панкреатитиса.

Основни циљ истраживања је испитивање утицаја интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са акутним панкреатитисом.

Повишене вредности интраабдоминалног притиска, тежи степен некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива, као и постојање системских компликација акутног панкреатитиса су повезани са лошијим исходом лечења акутног панкреатитиса. Значај

оваквог испитивања је могућност индивидуализованог, рационалнијег, ефикаснијег и економски оправданијег лечења болесника са акутним панкреатитисом.

## **2.7. Методе истраживања**

### *Врста студије*

Клиничка опсервациона, ретроспективно/проспективна аналитичка студија.

### *Популација која се истражује*

Истраживање ће обухватити 80 болесника оба пола оболелих од акутног панкреатитиса хоспитализованих у Клиници за општу хирургију и Клиници за анестезиологију и интензивну терапију ВМА у Београду. Сви болесници ће се пратити од почетка до краја лечења. Узорковање за испитивање би се обављало по принципу „згодног“ узорка- уз задовољење свих критеријума за укључење у студију и непостојање ни једног искључујућег критеријума.

Етички одбор Војномедицинске академије (ВМА) је на својој седници одржаној 06.02.2014. године размотрио етичност медицинских процедура које су планиране да се спроведу у оквиру овог истраживања и дао је сагласност за извођење истих.

### *Материјал и методе*

Истраживање ће обухватити 80 болесника оба пола оболелих од акутног панкреатитиса. Сви болесници ће се пратити од почетка до краја лечења. Узорковање за испитивање би се обављало по принципу „згодног“ узорка- уз задовољење свих критеријума за укључење у студију и непостојање ни једног искључујућег критеријума.

Критеријуми за укључивање пацијента би били: болесници са тешком формом акутног панкреатитиса: позитиван биохемијски синдром акутног панкреатитиса и/или УЗ/ЦТ налаз који указује на едематозан панкреас, вредност интраабдоминалног притиска која је једнака или виша од 12 mmHg и постојање дисфункције најмање једног органског система (плућна инсуфицијенција, бубрежна инсуфицијенција, шок, коагулопатија и др.).

Критеријуми за искључивање пацијента би били: узраст испод 18 и изнад 80 год. живота, раније хируршке интервенције због АП-а, анамнеза о постојању психијатријских поремећаја (психозе), трудноћа

Иницијално ће бити спроведено: узимање анамнестичких података у складу са стандардизованим анамнестичким упитником, стандардизован физикални преглед и одређивање виталних знакова (општи преглед, преглед грудног коша и абдомена, одређивање артеријског крвног притиска, пулса, телесне температуре, срчана фреквенција, број респирација), биохемијске анализе крви и урина (Биохемијска лабораторија ВМА): комплетна крвна слика, електролитни статус, биохуморални синдром акутног панкреатитиса: ниво амилаза у серуму, ниво амилаза у урину, АСТ, АЛТ, укупни билирубин, директни и индиректни билирубин, гасне анализе артеријске крви, ЦРП, визуализационе дијагностичке методе панкреаса (УЗ абдомена и/или МСЦТ), одређивање интраабдоминалног притиска. Клиничка потврда ИАХ и АКС захтева мерење ИАП.

Интраабдоминални притисак ће се мерити индиректном трансвезикалном методом. Поступак обухвата пуњење празне, дренаране мокраћне бешике са 25 мл физиолошког раствора и клемовање катетера одмах дистално од дела за аспирацију. Убацује се 16-то калибарска игла у део за аспирацију, која се везује за претварачки систем који мери притисак у бешици. Метод се показао као лак, брз и јефтин за извођење

(1,36 cm H<sub>2</sub>O = 1 mmHg). На основу вредности ИАП пацијенти ће бити подељени у две експерименталне групе: прву групу би чинили болесници са ИАП од 12-20mmHg (60 болесника), а другу са ИАП преко 20 mmHg (20 болесника), одређивање Мортеловог и Балтазаровог скорa (9, 13).

Након 12 сати ће бити поново одређене биохемијске анализе крви и урина, стандардизован физикални преглед и одређивање виталних знакова, као и одређивање интраабдоминалног притиска.

У периоду од 2.- 5. дана сваког дана ће у 08:00 и 20:00 сати бити урађен стандардизован физикални преглед и одређивање виталних знакова: срчана фреквенција, број респирација, телесна температура, биохемијске анализе крви и урина (Биохемијска лабораторија ВМА): комплетна крвна слика, биохуморални синдром акутног панкреатитиса: ниво амилаза у серуму, ниво амилаза у урину, АСТ, АЛТ, укупни билирубин, гасне анализе артеријске крви, одређивање интраабдоминалног притиска, праћење исхода болести

У периоду од 6. дана до краја хоспитализације сваког дана ће у 08:00 сати бити урађен стандардизован физикални преглед и одређивање виталних знакова, биохемијске анализе крви и урина (Биохемијска лабораторија ВМА): комплетна крвна слика, биохуморални синдром некрозе панкреаса: ниво амилаза у серуму, ниво амилаза у урину, АСТ, АЛТ, Укупни билирубин, гасне анализе артеријске крви, праћење исхода болести, одређивање интраабдоминалног притиска ће бити рађено опционално, у случају погоршања физикалног стања пацијента и/или лабораторијских параметара, визуализационе дијагностичке методе панкреаса (УЗ абдомена и/или МСЦТ) ће бити рађене опционално, у случају погоршања физикалног стања пацијента и/или лабораторијских параметара.

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Очекује се да ће добијени резултати допринети бољој дијагностичкој процена тежине клиничке слике акутног панкреатитиса у самом почетку болести, битно детерминисати терапијске методе и значајно мењати морбидитет и морталитет обољења. Рано препознавање некротичног облика ове болести је веома тешко, али је од суштинске важности, јер овај облик болести има највећи морталитет.

## **2.9. Оквирни садржај дисертације**

Акутни панкреатитис (АП) је акутна панкреасна инфламација, која се јавља од лаких едематозних и реверзибилних форми панкреатитиса до тешких некротичних форми удружених са високим процентом морбидитета и морталитета. Од изузетне важности је процена и одређивање степена озбиљности у иницијалним фазама овог обољења непредвидљивог исхода. По студијама рађеним уназад пар година абдоминални компартмент синдром (АКС) (повишен интраабдоминални притисак изнад 20 mmHg уз органску дисфункцију) присутан је у око 79,3% оболелих од акутног панкреатитиса.

Основни циљ истраживања је испитивање утицаја интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са акутним панкреатитисом.

Очекује се да интраабдоминални притисак изнад 20 mmHg у континуираном трајању од три дана (72 часа) доводи до развоја компартмент синдрома код пацијената са акутним панкреатитисом, те да постоји позитивна корелација између вредности интраабдоминалног притиска и степена некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива код

особа са акутним панкреатитисом, а да пацијенти код којих је дошло до развоја компартмент синдрома имају већи степен некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива.

Повишене вредности интраабдоминалног притиска, тежи степен некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива, као и постојање системских компликација акутног панкреатитиса су повезани са лошијим исходом лечења акутног панкреатитиса. Значај оваквог испитивања је могућност индивидуализованог, рационалнијег, ефикаснијег и економски оправданијег лечења болесника са акутним панкреатитисом.

#### **2.10. Предлог ментора**

За ментора се предлаже **Проф. др Дарко Мирковић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија.

#### **2.11. Научна област дисертације**

Медицина. Ужа област: Хирургија.

#### **2.12. Научна област чланова комисије**

1. **Проф. др Драган Миловановић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,
2. **Проф. др Снежана Јанчић**, члан, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија,
3. **Проф. др Дарко Мирковић**, члан, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија,
4. **Доц. др Драгче Радовановић**, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија,
5. **Доц. др Лепосава Секуловић**, члан, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Радиологија

## Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Др Бошка Милева 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 развије нов приступ испитивању утицаја интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са акутним панкреатитисом.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Др Бошка Милева бити од великог научног и практичног значаја у смислу боље дијагностичке процене тежине клиничке слике акутног панкреатитиса у самом почетку болести.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Бошка Милева под називом „Утицај интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са тешком формом акутног панкреатитиса“ и одобри њену израду.

**Проф. др Драган Миловановић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

---

**Проф. др Снежана Јанчић**, члан, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија

---

**Проф. др Дарко Мирковић**, члан, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија

---

**Доц. др Драгче Радовановић**, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија

---

**Доц. др Лепосава Секуловић**, члан, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Радиологија

---

У Крагујевцу, 05. 06. 2014.