

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-2508/3-2 од 6.4.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Гордане Мирчић, под називом:

**„АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ УТИЧУ НА ПРАЖЊЕЊЕ ЖУЧНЕ КЕСИЦЕ
КОД ОСОБА СА ИНФЕКЦИЈОМ ХЕЛИКОБАКТЕРОМ ПИЛОРИ”**

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација
- 2. проф. др Драган Миловановић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
- 3. доц. др Радмила Величковић Радовановић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Фармација и фармакокинетика.

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Гордана Мирчић је рођена 5.6.1963. године у Београду. Основну и средњу медицинску школу „Сестре Нинковић“ завршила је у Крагујевцу са одличним успехом. Медицински факултет у Београду, одељење у Крагујевцу, уписала је школске 1982/83. године, а завршила 1988. године са просечном оценом 9,79 и тиме стекла звање доктора медицине. Обавила је општи лекарски стаж и положила стручни испит. Изабрана је 1989. године за асистента приправника за предмет Фармакологија и токсикологија на Медицинском факултету у Крагујевцу. На Медицинском факултету у Београду је 1996. године одбранила магистарски рад под називом: „ЕФЕКТИ ОКСИТОЦИНА И 8-л-ЛИЗИН ВАСОПРЕСИНА НА КОНТРАКЦИЈУ ГЛАТКОГ МИШИЋА ТЕЛА ЖЕЛУЦА ЧОВЕКА И У ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИХ ЖИВОТИЊА“ чиме је стекла звање магистра наука. Изабрана је 1997. године за асистента за предмет Фармакологија и токсикологија на Медицинском факултету у Крагујевцу. Исте године прекинула је споразумно радни однос на Медицинском факултету и засновала радни однос у гастроентеролошком одељењу Интерне клинике КБЦ „Крагујевац“ као лекар на специјализацији из Интерне медицине. Током 1997. године положила је специјалистички испит из предмета Интерна медицина и стекла звање специјалиста интерне медицине. Током 1998. године изабрана је за Асистента за предмету Интерна медицина на Медицинском факултету у Крагујевцу. Крајем 2001. године је споразумно

прекинула радни однос у Интерној клиници КБЦ „Крагујевац“ и на Медицинском факултету у Крагујевцу. Од 2002. године запослена је у Интернистичкој ординацији „Др Мирчић“ чији је власник, где обавља специјалистичку делатност из области интерне медицине.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ УТИЧУ НА ПРАЖЊЕЊЕ ЖУЧНЕ КЕСИЦЕ КОД ОСОБА СА ИНФЕКЦИЈОМ ХЕЛИКОБАКТЕРОМ ПИЛОРИ“

Предмет: Ова студија ће се бавити утврђивањем значајних фактора који утичу на пражњење жучне кесице код особа са инфекцијом хеликобактером пилори и одређивањем њиховог релативног значаја.

Хипотезе:

- Примена ерадикационе терапије Хеликобактера не утиче на пражњење жучне кесице после тест оброка.
- Обољења гастродуоденалног сегмента дигестивног тракта не утичу на пражњење жучне кесице после тест оброка.

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у иностраном часопису са рецензијом у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- **Mirčić G, Janković S, Beleslin D.** Differences in the effects of vasopressin and oxytocin on feline gastric corpus motility: selective action of vasopressin on longitudinal muscle. **Pharmacological Research** 1998; 37(5): 383-94. **M23 – 3 boda**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Добро је познато да је инфекција са *Helicobacter pylori* повезана са појавом гастритиса, гастроезофагеалне рефлуксне болести једњака и пептичког улкуса. Међутим, последњих година има све више студија које повезују поједина билијарна обољења са овом бактеријом. ДНК *Helicobacter*-а spp. је пронађена у око 7% жучних кесица пацијената оперисаних због акутног или хроничног холециститиса, док је није било у здравим жучним кесицама одстрањеним из других разлога. Баш *Helicobacter pylori* је пронађен у 13.5% жучних кесица захваћених хроничним холециститисом. Сам *Helicobacter pylori* је доказан хистопатолошки у свега 4 од 89 пацијената са холелитијазом, његов литогени ефекат није доказан, али је остављена могућност да он доприноси као додатни фактор настанку холестеролских жучних каменаца.

Питање утицаја инфекције желудачне слузокоже са *Helicobacter pylori* на мотилитет и пражњење жучне кесице човека још није решено. У мањој отвореној клиничкој студији на 58 хеликобактер-позитивних пацијената и 28 хеликобактер-

негативних пацијената са диспепсијом нису нађене разлике у динамици пражњења жучне кесице после масног obroка. Примећено је да инфекција са *Helicobacter pylori* и присуство дуоденалног улкуса повећавају осетљивост глатких мишића желуца на холецистокинин; тај ефекат је пролазног карактера, и нестаје после ерадикације *Helicobacter-a pylori*. С обзиром да је холецистокинин главни регулатор пражњења жучне кесице у физиолошким условима, може се очекивати слична промена осетљивости глатког мишића жучне кесице на холецистокинин током инфекције са *Helicobacter pylori*.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљ: Открити факторе који утичу на пражњење жучне кесице код особа са инфекцијом хеликобактером пилори и утврдити њихов релативни значај.

Значај. Резултати ове тезе ће повећати могућност превенције нежељених дејстава лекова и пропратних манифестација гастродуоденалних обољења на билијарном стаблу, а посебно жучној кесици.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Ерадикациона терапија инфекције са *Helicobacter pylori* такође може имати утицаја на мотилитет и пражњење жучне кесице код човека. У малим, отвореним клиничким студијама на 14 односно 20 пацијената показано је да кларитромицин и еритромицин поспешују пражњење жучне кесице после мешовитог и масног obroка, како код здравих особа, тако и код особа са холелитијазом. Ефекти амоксицилина и метронидазола на мотилитет и пражњење жучне кесице човека нису до сада испитивани, али је познато да се оба лека значајно излучују преко жучи и постижу високе концентрације како у хепатичном дуктусу, тако и у жучној кесици. Ефекти тетрациклина и флуорохинолона на мотилитет жучне кесице такође до данас нису испитивани.

2.7 Методе истраживања

Врста студије. Ова студија је дизајнирана као проспективна кохортна студија која подразумева четворомесечни период праћења пацијената. **Једну студијску кохорту** ће чинити пацијенти који ће после утврђене инфекције са *Helicobacter pylori* бити лечени ерадикационом терапијом. Ерадикациона терапија ће бити прописана независно од ове студије, према важећим водичима добре праксе за ерадикацију *Helicobacter-a pylori*. **Другу студијску кохорту** ће чинити пацијенти код којих није утврђена инфекција са *Helicobacter pylori*.

Популација која се истражује. Популација из које ће се узимати чланови студијских кохорти су пацијенти интернистичке ординације „Др Мирчић“ који ће у току 2011. и

2012. године бити лечени због гастродуоденалних обољења, и то диспепсије, гастродуоденитиса, пептичког улкуса и гастроезофагеалне рефлуксне болести. Код свих пацијената ће брзим уреаса тестом у току ендоскопског прегледа бити проверавана инфекција са *Helicobacter pylori*, а затим, уколико буде утврђено да је присутна, биће примењена ерадикациона терапија. Код свих пацијената биће прописана одговарајућа друга терапија дијагностикованих обољења, према важећим водичима добре клиничке праксе, независно од циљева студије.

Узорковање. У студији ће учествовати пацијенти који испуњавају следеће критеријуме:

Критеријуми за укључивање: (1) постављена дијагноза неког од наведених гастродуоденалних обољења, и то диспепсије, гастродуоденитиса, пептичког улкуса и гастроезофагеалне рефлуксне болести; (2) потписан формулар информисаног пристанка. **Критеријуми за искључивање:** (1) трудноћа и лактација; (2) пацијенти млађи од 18 година; (3) пацијенти са пропратном дијагнозом шизофреније; (4) особе са значајним когнитивним дефицитом; (5) пацијенти са малигним обољењима; (6) пацијенти са обољењима жучне кесице и/или жучних путева; (7) пацијенти са умереном или тешком инсуфицијенцијом бубрега или јетре.

У студији ће бити коришћен „згодни“ узорак, који обухвата све пацијенте који у посматраном периоду посете место истраживања, а задовољавају критеријуме за укључивање и искључивање.

Варијабле које се мере у студији

а. **Присуство инфекције са *Helicobacter pylori*** – утврђује се на основу позитивног резултата брзог уреаса теста рађеног у току горње ендоскопије (сензитивност 98,1%, специфичност 100%).

б. **Врста гастродуоденалног обољења** – утврђена је пре почетка студије гастродуоденоскопским прегледом

в. **Степен пражњења жучне кесице** – код пацијената из кохорте са инфекцијом *Helicobacter pylori* пражњење жучне кесице ће се мерити пре, у току примене ерадикационе терапије и после постигнуте ерадикације; код пацијената из кохорте без инфекције са *Helicobacter pylori* пражњење жучне кесице ће се мерити само два пута, једном пре и једном по укључењу терапије. Мерење за време терапије ће бити обављено после постизања равнотежног стања у погледу фармакокинетики узетих лекова. Пражњење жучне кесице ће се мерити после тест оброка (два тврдо кувана јаја) ултразвучним прегледом, мерењем запремине жучне кесице пре оброка, затим 30, 60 и 90 минута после тест-оброка. Степен пражњења жучне кесице ће бити изражен као ејекциона фракција.

г. **Ерадикациона терапија, врста и дозе** - Ова варијабла се утврђује увидом у електронски картон пацијента у ординацији „Др Мирчић“.

д. **Остала терапија гастроинтестиналних обољења** - Ова варијабла се утврђује увидом у електронски картон пацијента у ординацији „Др Мирчић“.

ђ. **Индекс телесне масе** (телесна тежина и висина). Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијената.

е. **Значајан коморбидитет.** Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијената.

ж. **Значајна комедикација** у последњих годину дана. Навести хроничну терапију, врсту лека, дозу, трајање терапије.

з. **Пушење** (више од 5 цигарета дневно у последњих годину дана). Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијената.

и. **Уношење алкохола** - навести врсту, количину и учесталост. Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијената.

ј. **Навике у исхрани.** Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијената.

к. **Старост** пацијента у годинама

л. **Пол**

љ. **Постојање стресогеног догађаја** у последњих годину дана (развод, губитак блиске особе из првог реда сродства, губитак посла или промена места боравка – град). Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.

м. **Степен образовања.** Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијената.

н. **Уношење кафе** – дневна количина, колико дуго. Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.

њ. **Седентерно радно место.** Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијенткиње.

Снага студије и величина узорка. Величину група одређујемо на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за двосмерно тестирање нулте хипотезе и минималне разлике у вредностима ејекционе фракције између кохорти од 10%, уз стандардну девијацију која чини 20% измерених вредности волумена жучне кесице. Уз такве параметре, потребно је **укупно 128 пацијената у обе групе (по 64 пацијента у свакој групи)**. Пацијенти ће бити дистрибуирани међу групама у односу 1:1.

Статистичка обрада података. Добијени подаци ће прво бити обрађени методама дескриптивне статистике, уз коришћење мера централне тенденције и стандардне девијације. Упоређење волумена жучне кесице између група ће бити обављено једнофакторском анализом варијансе, за више подгрупа, односно студентовим Т-тестом, када се врши упоређење само две групе. Ниво статистичке значајности ће бити постављен на вредности вероватноће нулте хипотезе од 0.05.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Ова докторска теза ће допринети познавању фактора који учествују у контроли постпрандијалног пражњења жучне кесице код пацијената са гастродуоденалним пептичким обољењем. Због досадашњих непознаница у овој области, често би лечење пептичког обољења и ерадикација Хеликобактера били праћени нежељеним дејствима због смањене или повећане стимулације мотилитета жучне кесице. Резултати ове тезе ће повећати могућност превенције нежељених дејстава лекова и пропратних манифестација гастродуоденалних обољења на билијарном стаблу, а посебно жучној кесици.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Инфекција са *Helicobacter pylori* повезана је са пептичким обољењима једњака и гастродуоденума. Последњих година има више студија које повезују билијарна обољења са овом бактеријом. Утицај инфекције са *Helicobacter pylori* на мотилитет жучне кесице није решено. Ерадикациона терапија инфекције са *Helicobacter pylori* може имати утицаја на мотилитет жучне кесице. Студија је дизајнирана као проспективна кохортна студија. Популација су пацијенти ординације „Др Мирчић“ који ће у току 2011. и 2012. године бити лечени због гастродуоденалних обољења. Код

свих пацијената ће уреза тестом у току ендоскопског прегледа бити проверавана инфекција са *Helicobacter pylori* и лечена ерадикационом терапијом. Величину група одређујемо на основу: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за двосмерно тестирање нулте хипотезе и минималне разлике у вредностима ејекционе фракције од 10%, уз стандардну девијацију од 20% измерених вредности волумена жучне кесице. Потребно је 128 пацијената у обе групе у односу 1:1. Студија ће допринети познавању фактора који учествују у контроли постпрандијалног пражњења жучне кесице код пацијената са гастродуоденалним пептичким обољењем. Због досадашњих непознаница у овој области, често би лечење пептичког обољења и ерадикација Хеликобактера били праћени нежељеним дејствима због смањене или повећане стимулације мотилитета жучне кесице. Резултати ове тезе ће повећати могућност превенције нежељених дејстава лекова и пропратних манифестација гастродуоденалних обољења на билијарном стаблу, а посебно жучној кесици.

2.10 Научна област дисертације

Медицина. Ужа област гастроентерологија.

2.11 Научна област чланова комисије

1. проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

2. проф. др Драган Миловановић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

3. доц. др Радмила Величковић Радовановић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Фармација и фармакокинетика.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научног рада (одбрањене магистарске тезе) и публикованих радова, др Гордана Мирчић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитују фактори који утичу на пражњење жучне кесице код особа са инфекцијом Хеликобактером пилори.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Гордане Мирчић бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледају фактори који утичу на пражњење жучне кесице код особа са инфекцијом Хеликобактером пилори.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Гордане Мирчић** под

називом „Анализа фактора који утичу на пражњење жучне кесице код особа са инфекцијом Хеликобактером пилори ” и одобри њену израду.

проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

проф. др Драган Миловановић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

доц. др Радмила Величковић Радовановић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Фармација и фармакокинетика

У Крагујевцу, 18.4.2011.

