

Медицински факултет  
Универзитет у Крагујевцу  
Крагујевац

**ИЗБОРНОМ ВЕЋУ  
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА**

**Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације**

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, од 27.05.2009.године бр 01-3219/3-2 именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације мр Ивана Чекереваца, под називом:  
**„СИСТЕМСКИ ЕФЕКТИ ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА“**

На основу препоруке Изборног већа, комисија у саставу:

- 1. Доц. Др Марина Петровић - председник**
- 2. Проф. Др Марија Митић- Миликић - члан**
- 3. Доц. Др Владимир Јаковљевић – члан**

подноси Изборном већу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**I Биографски подаци**

Кандидат мр др Иван Чекеревац, испуњава све услове предвиђене Законом о Универзитету (члан 57) и Статутом Медицинског факултета (члан 122) за израду докторске дисертације.

**а. Лични подаци**

Иван Чекеревац рођен је у Чачку, 26.06.1970. год. Завршио је основну школу у Бресници код Чачка, средњу школу у Чачку, а медицински факултет у Крагујевцу, на ком је дипломирао 04.12.1995. са просечном оценом 9.53 и тиме стекао звање доктора медицине. По завршеном факултету радио као стручни сарадник на Интерној Клиници, а 1996. уписао магистарске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу. Специјализацију из Интерне медицине уписао 1998. на Медицинском факултету у Београду, коју је завршио са одличном оценом 2003. год. Од 1999. запослен у КЦ Крагујевац у Центру за Плућне болести. Магистарски рад под називом: *Утицај стања ухрањености на плућну функцију, диспноју и квалитет живота код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа* одбранио на Медицинском факултету у Крагујевцу 08.09.2005.године. Од 2008. запослен на Медицинском факултету у Крагујевцу као асистент за ужу научну област Интерна медицина. Активно учествовао на више међународних конгреса респираторне медицине, као и на Курсу Европског Респираторног удружења из неинвазивне механичке вентилација у ХанOVERу 2007. године. Члан је Европског Респираторног удружења, као и Националног Удружења за астму и ХОБП.

## **б. Научно истраживачки рад**

Континуиран научно истраживачки рад мр др Ивана Чекерева огледа се у учешћу у истраживањима и публикавању радова у домаћим часописима, као и презентацијама на конгресима и стручним скуповима.

Анализом магистарске тезе, објављених радова, стиче се повољан утисак о мултидисциплинарности у приступу истраживачким процедурама.

## **ц. Списак радова**

Поред 15 радова презентованих на стручним скуповима и публикованих у зборницима сажетака, мр др Иван Чекеревац у часописима је публиковано следеће радове:

1. Лазић З, Петровић М, Мојсиловић С, **Чекеревац И**. Иницијална терапија ванболничких пнеумонија , XIX Смедеревски лекарски дани , Смедерево 1999, Акта Медика Семендрика 1999; 61 (14-15): 111-115.
2. Лазић З, **Чекеревац И**, Бошњак Б, Вукчевић М. Испитивање квалитета живота код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа. Медицинска истраживања 2003; 37 (4): 32-33.
3. Лазић З, **Чекеревац И** , Вукчевић М, Петровић В. Стање ухрањености и квалитет живота код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа. Медицинска истраживања 2003; 37,4:32.
4. **Чекеревац И**, Јаковљевић В, Лазић З, Новковић Љ, Радовановић Д. Рекурентне респираторне инфекције са тешким оштећењем функције плућа- Картагенеров синдром. Медицински преглед 2008; 61 (5-6): 295-298.
5. Лазић З, **Чекеревац И**, Новковић Љ, Ћупурдија В. Ефекат примене кисеоника на висину капније код болесника са погоршањем хроничне респираторне инсуфицијенције. Војносанитетски преглед 2008; 65(7): 521-524.
6. Петровић М, Лазић З, **Чекеревац И**, Ћупурдија В, Јовановић Д. Chromogranin A tissue expression as a prognostic factor in advanced non small cell lung cancer. Serb J Exp Clin Res 2008; 9 (4) : 137-142.

## **II Подаци о предложеној теми**

Предложена тема је из области пулмологије.

### **а. Предмет рада**

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) се карактерише ограничењем протока ваздуха у дисајним путевима које није потпуно реверзибилно. Ограничење протока ваздуха је обично прогресивно и удружено са поремећеним инфламацијским одговором плућа на штетне честице или гасове.

Хронично ограничење протока ваздуха карактеристично за ХОБП проузроковано је мешавином болести малих дисајних путева и деструкцијом паренхима (емфизем), при чему учешће сваке компоненте варира од особе до особе. Оваква дефиниција ХОБП углавном се фокусира на плућа, тако да није изненађење да је процена тежине и прогнозе болести до сада заснивала углавном на основу плућних параметара као што је форсирани експиријумски волумен у првој секунди (FEV<sub>1</sub>) или парцијални притисак кисеоника у артеријској крви (РаО<sub>2</sub>).

Ситуација је почела да се мења када је већи број савремених студија показао да је ХОБП често повезан са значајним ванплућним поремећајима који су названи „системски ефекти ХОБП“. Показано је постојање следећих системских ефеката ХОБП : системска инфламација, нутритивни поремећаји, дисфункција скелетних мишића, ефекти на друге органске системе (ендокрини, кардиоваскуларни, хематопоезни, остеоскелетни).

Лошије толерисање физичког напора, често присутно у ХОБП, традиционално је објашњавано поремећајем дисајног рада и динамском хиперинфлацијом због смањеног протока ваздуха у дисајним путевима. Међутим, показано је да дисфункција скелетних мишића (СМД) значајно утиче на толеранцију физичког напора код болесника са ХОБП. Губитак телесне масе представља негативни прогностички фактор за преживљавање оболелих од ХОБП, независно од тежине болести на основу  $FEV_1$  и  $PaO_2$ .

Доказано је постојање системске инфламације у ХОБП, укључујући системски оксидативни стрес, повећање нивоа проинфламаторних цитокина у циркулацији. Оболели од ХОБП имају већи ризик за коронарну болест, јер имају заједничке факторе ризика: пушење цигарета, физичка неактивност, старосна доб, системска инфламација. Потенцијални системски ефекти ХОБП на ЦНС повезани су са високом преваленцом депресије нађеном код оболелих од ХОБП. То може бити последица саме хроничне болести, али није искључен утицај системске инфламације, односно проинфламаторних цитокина. Могући узроци остеопорозе код болесника са ХОБП су малнутриција, седантарни начин живота, пушење, терапија гликокортикоидима и системска инфламација. На селективни губитак мишићне масе у ХОБП утиче и поремећен баланс у синтези и разградњи протеина. То може бити последица промене у нивоу и /или активности следећих хормона: инсулин, хормон раста, тестотерон.

## **6. Циљеви студије**

Главни циљеви студије су:

1. утврдити учесталост системских ефеката у ХОБП као што су дисфункција скелетних мишића, поремећај нутритивног стања, системска инфламација и дисфункција других органских система.
2. анализирање утицаја системских ефеката ХОБП на прогресију болести ( степен опструкције у дисајним путевима), квалитет живота, морбидитет и морталитет оболелих.

Хипотезе истраживања везане су за ове специфичне циљеве:

1. Болесници са израженијом системским ефектима имају израженију прогресију болести (брже опадање плућне функције)
2. Болесници са израженијим системским ефектима имају већи морбидитет (чешћа акутизација болести) и морталитет
3. Болесници са израженијим системским ефектима имају лошији квалитет живота

## ц. Материјал и методе

Ради се о проспективној клиничкој студији. Испитивање ће се вршити на годину дана у стабилној фази болести. Код свих испитаника бићу урађено испитивање плућне функције, квалитет живота, степен диспноје и толерисање физичког напора. Такође, анализираће се системски ефекти ХОБП, наведени у обележју испитивања. У студију ће бити укључено 40 болесника са ХОБП са различитом тежином болести у складу са препорукама Глобалне Иницијативе за ХОБП (ГОЛД).

### д. Обележја испитивања

1. Испитивање плућне функције и гасне размене у плућима ће обухватити:
  - спирометријске тестове (мерење форсираног виталног капацитета (FVC), FEV<sub>1</sub>, однос FEV<sub>1</sub>/FVC,
  - телесну плетизмографију (мерење отпора у дисајним путевима, тораксног гасног волумена на крају мирног експиријума (TGV), израчунавање резидуалног волумена (RV) и тоталног плућног капацитета (TLC) и односа RV/TLC.
  - одређивање дифузије плућа, методом једног удаха (трансфер фактор и коефицијент трансфера)
  - импулсну осцилометрију
  - анализу респираторних гасова у артеријској крви.
2. Квалитет живота у вези са здрављем биће процењиван специфичним респираторним упитником болнице Свети Ђорђе
3. Степен диспноје ће бити одређиван помоћу десетостепене Боргове скале и модификоване MMRC скале
4. Толерисање физичког напора биће испитивано помоћу теста 6- минутног ходања
5. Стање ухрањености процењиваће се помоћу индекса телесне масе, нивоа лептина у плазми, биохемијских анализа (албумини, индекс висине креатинина, липопоротеински профил), имунолошких параметара (број лимфоцита)
6. Анализирање системске инфламације вршиће се одређивањем циркулаторног нивоа проинфламаторних цитокина IL-1, TNF- alfa) и CRP.
7. Процена оксидативног стреса обухватиће NO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, TBARS
8. Испитивање ефеката ХОБП на друге органске системе обухватиће:
  - процену кардиоваскуларног система (ехокардиографска процена функције леве коморе, индиректно одређивање притиска у плућној артерији)
  - испитивање остеоскелетног система мерењем густине коштане масе помоћу остеодензитометрије (DXA)
  - хематопоезни систем (утврђивањем учесталости анемије повезане са хроничним болестима)
  - ендокрини систем (одређивањем нивоа слободног тестостерона, инсулину сличног фактора раста)
  - централни нервни систем, помоћу упитника за процену депресије и анксиозности (HADS) и Геријатријског скорa депресије.

## Статистичка обрада података

Максимална величина мултиваријационих регресионих модела који тестирамо у истраживању захтева величину узорка од најмање 40 болесника колико је испитаника и укључено у истраживање. За опис општих карактеристика испитаника у посматраним групама као и резултата добијених на основу урађеног теста користиће се метод дескриптивне статистике: апсолутни бројеви и пропорције, мере централне тенденције, мере варијабилитета, интервал поверења, као и графичко и табеларно приказивање. Од метода инференцијалне статистике биће коришћени корелација, једнофакторска анализа варијансе, Kruskal Wallisov тест, Mann Whitney U тест и  $\chi^2$ -тест. За испитивање повезаности између параметара користиће се корелација, а њено приказивање и тумачење значајности помоћу коефицијента линеарне корелације. Разлика у дистрибуцији испитаника са различитим категоријама испитиваног атрибутивног обележја између анализираних две групе испитаника примењиваће се Pearson-  $\chi^2$ -тест. Mann-Whitney U тест користиће се за тестирање нумеричких обележја посматрања која су се понашала по типу различите од нормалне, а између две групе испитаника.

T-тест користиће се за поређење разлике у нумеричким обележјима посматрања између две групе испитаника, а у случају када су посматрана обележја посматрања понашају по типу нормалне расподеле. Kruskal Wallis тест биће коришћен за тестирање нумеричких обележја посматрања која се буду понашала по типу расподеле различите од нормалне, између више од две групе испитаника. Једнофакторска анализа варијансе ће се користити за поређење разлике у нумеричким обележјима посматрања између више од две групе испитаника, а у случају када се посматрана обележја посматрања понашају по типу нормалне расподеле.

Линераном регресијом тестираћемо: међузависност између дихотомног исхода (зависна варијабла је нормалног типа) и било ког појединачног обележја које може бити потенцијални предиктор исхода (зависна варијабла). Коефицијент логистичке регресије може да се користи за процену релативног ризика независне варијабле у моделу. Најзад, логистичка регресија је примењивана у ширем дијапазону истраживачких ситуација од дискриминативне анализе. За сваку варијаблу израчунаваће се: вредност  $\chi^2$ - тест модела, класификациона табела, коефицијент регресије (B), стандардна грешка од B, Wald вредности, коефицијент корелације, релативни ризик ( $\exp(B)$ ) и 95% интервал поверења за  $\exp(B)$ . Регистроваћемо Wald вредности сваког тестираног фактора, као и ниво значајности предиктивне моћи фактора. Гранична вредност за прихватање хипотезе о постојању међузависности између тестираних варијабли постављена је на  $p < 0.05$ .

У циљу извођења неопходних статистичких тестирања, базе података формиране пакетом Microsoft® Excel 2002 биће пребачене у статистички програмски пакет SPSS for Windows (v.10.0.0) - Advanced Version, где ће бити даље филтрирани и модификовани потребама појединачних тестирања. Истим програмским пакетом биће обављена сва неопходна тестирања из области дескриптивне, униваријантне и мултиваријантне регресионе статистике

### **III Закључак и предлог комисије**

#### **ЗАКЉУЧАК**

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова Асс. др Иван Чекеревац испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а методологија јасна
3. Комисија сматра да ће докторска дисертација Асс. др Ивана Чекеревца, под менторством Проф. Др Марије Митић-Миликић, анализирањем показатеља системских манифестација ХОБП указати на значај оних који највише утичу на прогресију болести, квалитет живота, морбидитет и морталитет. Сагледавањем ХОБП као болести са последицама на скоро све органске системее може се утицати на промену актуелних критеријума за процену тежине болести.
4. Комисија предлаже Већу ментора Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Асс. Др Ивана Чекеревца под називом:

#### **СИСТЕМСКИ ЕФЕКТИ ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА**

##### **Предлог ментора**

За ментора рада Комисија предлаже Проф. Др Марију Митић-Миликић, редовног професора Медицинског факултета у Београду.

##### **Председник комисије**

**Доц. Др Марина Петровић**

Доцент Медицинског Факултета Универзитета у Крагујевцу  
Научна област: Интерна медицина

---

##### **Проф. Др Марија Митић- Миликић**

Редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду  
Научна област: Интерна медицина

---

##### **Доц. Др Владимир Јаковљевић**

Доцент медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу  
Научна област: Физиологија

---

