

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
КРАГУЈЕВАЦ**

**1. Одлука Наставно научног већа**

Одлуком Наставно научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-1619/3-9 од 26.02.2014 године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Ивана Празника, под називом: „Анализа фактора који доприносе настанку смртог исхода код пацијената са акутним некротичним панкреатитисом“.

Чланови комисије су:

1. **Доц. др Драгче Радовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, председник;
2. **Проф. др Јасна Јевђић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, члан;
3. **Проф. др Мирослав Милићевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно научног већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу :

**2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат, др **Иван Празник**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

**2.1 Кратка биографија кандидата**

Др Иван Празник рођен је 03.02.1977 године у Ћуприји. Средњу медицинску школу завршио је у Београду 1996 године. Исте године уписао је Медицински факултет у Крагујевцу. Након одслуженог војног рока 2004 год., Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу завршио је 2005 године, са просечном оценом 8,06. Докторске академске студије уписао је 2006 год., а усмени докторски испит положио је марта 2011 год. Од априла 2011 год., учествује на пројектима Факултета мед. наука Универзитета у Крагујевцу.

**2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** Анализа фактора који доприносе настанку смртог исхода код пацијената са акутним некротичним панкреатитисом

**Предмет:** Утврђивање фактора који потенцијално могу довести или доприносе настанку смртог исхода у пацијената са акутним некротичним панкреатитисом.

## Хипотезе:

1. Примена појединих врста нестероидних антиинфламаторних лекова је повезана са настанком смртог исхода код пацијената са акутним некротичним панкреатитисом леченим у интензивној нези;
2. Различите комбинације прогностичких фактора на пријему у интензивну негу повезане су са настанком смртог исхода код пацијената са акутним некротичним панкреатитисом леченим у интензивној нези;
3. Појединачна примена других, осталих лекова ( албумина, интравенска надокнада течности, октреотида, ентералне исхране ), и њихове међусобне интеракције, тј., синергистичко деловање у комбинацији са прогностичким факторима ( старост, пол, МОД скор ) на пријему у интензивну негу је повезано са настанком смртог исхода код пацијената са акутним некротичним панкреатитисом леченим у интензивној нези;
4. Примена опијатног аналгетика - трамадола од пријема у интензивну негу је повезана са настанком смртог исхода код пацијената са акутним некротичним панкреатитисом леченим у интензивној нези;

## 2.3 Подобност кандидата

Кандидат је пријавио тему докторске дисертације 22.07.2013. године. Кандидат је објавио **један рад у целини у научном часопису са рецензијом у коме је први аутор**, чиме је испунио Услов за пријаву докторске тезе.

Празник И. Лечење тешког акутног панкреатитиса. Рационална терапија. 2014; 6(1):33-40 (M53=1 бод)

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Иако је до сада доста рађено на факторима који су повезани са настанком смртог исхода код акутног некротичног панкреатитиса, многи потенцијални фактори још нису или су недовољно изучавани у клиничко-епидемиолошким студијама: утицај одређених врста нестероидних антиинфламаторних лекова ( инхибиција COX-2 може умањити инфламаторни одговор у току ове болести), утицај различитих комбинација прогностичких фактора, врсте и дозе других лекова примењених за лечење акутног некротичног панкреатитиса као потенцијалних фактора ризика за смртни исход (албумини, интравенска надокнада течности, аналог соматостатина и утицај ентералне исхране ), њихово адитивно дејство и међусобне интеракције и такође, примена трамадола (аналгезија може ублажити ток болести).

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

**Циљеви.** Утврђивање повезаности до сада неиспитиваних фактора са настанком смртог исхода код пацијената са акутним некротичним панкреатитисом леченим у интензивној нези и испитивање чинилаца за које постоје опречни литературни подаци о повезаности са поменутиим исходом, укључујући и њихове међусобне интеракције ( потенцијално синергистичко дејство).

**Значај.** Ова студија ће омогућити процену повезаности до сада неиспитиваних фактора са настанком смртог исхода услед акутног некротичног панкреатитиса, чиме ће се створити услови за боље прилагођавање терапије потребама пацијената са акутним некротичним панкреатитисом, боља, правовремена дијагностика и боље лечење акутног панкреатитиса, као и смањење стопе смртности.

## 2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Акутни панкреатитис је једно од хируршких обољења са највећом стопом компликација и смртог исхода. Учесталост панкреасне некрозе се креће од 4 до 15%, а учесталост смртог исхода од 3.5 до 12%, при чему оптималан третман пацијената може два до три пута смањити стопу компликација и морталитет. До сада је утврђен велики број фактора који доприносе или су само повезани са настанком компликација и смртог исхода услед ове тешке болести: (1) старост преко 55 година; (2) БМИ преко 30; (3) плеурална ефузија или плућни инфилтрати на пријему; (4) знаци инсуфицијенције органа на пријему; (5) стање хемодинамике ( фреквенција срца, артеријски притисак ); (6) оксигенација пацијента ( фреквенција дисања, парцијални притисак кисеоника, брзина допремања кисеоника); (7) основне лабораторијске анализе (хематокрит, број леукоцита, гликемија, уреа, креатинин, трансaminaзе јетре, лакатна дехидрогеназа, јонограм, рН крви и др.); (8) ректална температура; (9) претходна операција; (10) налаз на компјутеризованој томографији или нуклеарној магнетној резонанцији. Такође, познат је утицај и осталих фактора, као што су: Ц-реактивни протеин, прокалцитонин, интерлеукин 6, 8 и 18; фактор некрозе тумора-алфа и његов солубилни рецептор, моноцитни хемотаксични протеин, реактивна једињења азота, неутрофилна мијелопероксидаза, серумски амилоид А, инхибиторни серумски маркер миграције макрофага, растворљиви интраћелијски адхезиони молекул (sICAM-1) и матрикс металопротеиназа.

## 2.7 Методе истраживања

### Врста студије.

Врста студије је „кејс-контрол“, односно „случај-контрола“ због релативно мале стопе смртних исхода услед акутног некротичног панкреатитиса, као и због ограничености студије на само једно место истраживања.

### Популација која се истражује.

**Популација** из које ће се узимати и случајеви и контроле су пацијенти централне интензивне неге Клиничког центра Крагујевац, лечени од акутног некротичног панкреатитиса. Пошто ће студија бити ретроспективна, сви потребни подаци добиће се из историја болести испитаника. Временски период је 5 година.

**Случајеви** ће бити пацијенти оболели од акутног некротичног панкреатитиса и лечени у интензивној нези са смртним исходом.

**Контроле** ће бити пацијенти са акутним некротичним панкреатитисом лечени у интензивној нези код којих није дошло до смртог исхода.

**Узорковање.** Из студијске популације ће као случајеви бити изабрани сви хоспитализовани пацијенти са акутним некротичним панкреатитисом, за временски период од 5 година, са или без инфекције некрозе код којих је дошло до смртог исхода. За сваког пацијента из групе случајева, од преосталих чланова студијске популације биће изабрани пацијенти истог пола и сличне старости ( $\pm 1$  година), и изабраним пацијентима биће случајно изабране две контроле коришћењем RANDBETWEEN функције Microsoft Excel-а. За дефинисање тежине и тока болести, у овој студији биће коришћени Атланта критеријуми из 1992 године који се односе на попуштање органа ( хиповолемијски шок, респираторна или бубрежна инсуфицијенција, односно, систолни крвни притисак  $< 90$  ммХг или ПаО<sub>2</sub>  $< 8$  кПа или ниво креатинина у крви  $> 177$  умол/мл после надокнаде течности и гастроинтестинално крварење  $> 500$  мл / 24 сата ) током прве недеље болести и/или локалне компликације ( некроза, апсцес, псеудоциста ), RANSON скор  $\geq 3$  / APACHE II скор  $\geq 8$  у првих 48 сати од пријема у интензивну негу. Студија обухвата период пре ревизије Маршаловог МОД скорa и Атланта критеријума у 2012-ој години.

**Критеријуми за укључивање:** пацијенти са утврђеном дијагнозом акутног некротичног панкреатитиса, хоспитализовани у интензивној нези.

**Критеријуми за искључивање:** пацијенти са постоперативним акутним некротичним панкреатитисом, труднице, пацијенти преведени из других установа у интензивну негу КЦ-а Крагујевац, 48 сати касније од почетка болести и пацијенти са некомплетним подацима у историји болести.

**Варијабле које се мере у студији:**

#### **ЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ**

- a. **Смртни исход** – утврђује се на основу потврде о смрти из историје болести пацијента.
- б. **Некроза панкреаса** – утврђује се ЦТ прегледом са контрастом или нуклеарном магнетном резонанцом, после 3. дана од пријема у ЈИИ. Валидни ЦТ преглед верификује се налазом панкреасног паренхима без контрастног појачања, величине проширености 3 цм или 30% укупне жлездане површине и/или хетерогеном колекцијом течности унутар перипанкреатичног простора.
- в. **Инфекција некрозе** – утврђује се присуством мехурића гаса на ЦТ прегледу.

#### **НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ**

- г. **Коморбидитет (врста и степен тежине акутне или хроничне болести која прати панкреатитис)** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- д. **Етиологија акутног панкреатитиса** - утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- ђ. **Вредности виталних параметара (артеријски крвни притисак, срчана и респираторна фреквенца, сатурација крви кисеоником, телесна температура, величина диурезе, централни венски притисак, односно Глазгов кома скор)** - утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- е. **Вредности хематолошких тестова (хематокрит, број еритроцита, број леукоцита, тромбоцита, леукоцитарна формула, МЦХЦ, МЦХ и МЦВ)** – утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- ж. **Вредности биохемијских тестова (гликемија, уреа, креатинин, билирубин, укупни и директни, аминотрансферазе, алкална фосфатаза, амилаза, липаза, лактатна дехидрогеназа, укупни протеини, албумини, натријум, калијум, калцијум, хлор, Ц-реактивни протеин, фибриноген, бикарбонати, рН крви, базни ексцес, парцијални притисак кисеоника и угљен-диоксида у артеријској крви)** – утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- з. **Врста интравенског катетера (централни или периферни) и дужина коришћења** - утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- и. **Синдром системског инфламаторног одговора - SIRS на пријему у болницу (најмање 2/4 дуже од 48 сати):** СФ > 90/мин., РФ > 20/мин. ( $pCO_2 < 4.3 kPa$ ),  $T^0 (> 38.3^{\circ}C / < 36^{\circ}C)$ , бр. Ле > 12000 / < 4000 – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- ј. **Рендгенграфија грудног коша са утврђивањем излива или консолидације паренхима** – ради се на пријему пацијента и потом према захтевима ординирајућих лекара - утврђује се увидом у историју болести пацијента и прегледом РТГ филмова.
- к. **Процена тежине болести на основу ЦТ налаза** - утврђује се скором по Балгазару, значајан ако је  $\geq 3$  (степен увећања и запаљења панкреаса, присутност и број колекција течности и/или мехурићи гаса у панкреасном ткиву или непосредно уз панкреас и величина некрозе ткива, < 30%, од 30 - 50% или > 50%), 3.-10. дана од пријема у интензивну негу или када је преглед рађен према захтеву ординирајућих лекара, из историје болести пацијента и прегледом ЦТ филмова.

- л. **Вредности APACHE 2 скорa** (Телесна температура - ректално мерена, Средњи артеријски притисак, Срчана фреквенца, Дисајна фреквенца, ПаО<sub>2</sub>, АаДО<sub>2</sub>, Артеријска рН вредност, Натријум у серуму, Калијум у серуму, Креатинин у серуму, Хематокрит, Број леукоцита, Глазгов кома скор, СТАРОСТ (године), и **ТЕШКА ХРОНИЧНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА ОРГАНА/ОРГАНСКИХ СИСТЕМА У АНАМНЕЗИ**), у прва 24 сата од пријема у интензивну негу, значајно ако је  $\geq 8$ ; **RANSON скорa** на пријему (старост, број леукоцита, гликемија, АСТ и ЛДХ) и у првих 48 сати од пријема у интензивну негу (серумски калцијум, хематокрит, ПаО<sub>2</sub> < 8кПа, уреа у серуму, базни дефицит и дефицит течности мерен преко надокнаде волумена), значајан ако је  $\geq 3$ ; **модификованог GLASGOW скорa** 48 сати после пријема у интензивну негу (старост > 55 год., број леукоцита >  $15 \times 10^9$ , ПаО<sub>2</sub> < 8 кПа, гликемија > 10 ммол/Л, уреа у серуму > 16 ммол/Л, серумски албумини < 32 г/Л, ЛДХ > 600 УЛ и серумски калцијум < 2 ммол/Л), значајно ако је  $\geq 3$  и **BISAP скорa** у прва 24 сата од пријема у интензивну негу, значајан ако је  $\geq 3$  (уреа у серуму > 9 ммол/Л, измењен ментални статус, SIRS, старост > 60 година и плеурални излив утврђен РТГ-ом или ЦТ-ом) – утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- љ. **Вештачка вентилација пацијента (постојање, врста и дужина примене)** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- м. **Примена инфузионих раствора (врста, пут примене, дужина примене и дозирање)** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- н. **Тежина акутног панкреатитиса** - одређује се према **Атланта критеријумима**, увидом у историју болести пацијента.
- њ. **Исхрана пацијента (врста исхране, начин примене, доза и дужина примене)** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- о. **Примена нестероидних антиинфламаторних лекова** – утврђују се врста и доза НСАИД, пут примене и дужина примене на основу увида у историју болести пацијента.
- п. **Примена осталих лекова** – утврђују се врста и доза осталих лекова, пут примене и дужина примене, на основу увида у историју болести пацијента.
- ПРИДРУЖЕНЕ - „ЗБУЊУЈУЋЕ“ ВАРИЈАБЛЕ**
- р. **Старост пацијента у годинама** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- с. **Пол пацијента** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- т. **Мултиорганска дисфункција** - постојање и тежина, одређује се на основу вредности **модификованог MOD скорa** ( $CF * ЦВП / САТ$  (мин.)  $\geq 10$ ,  $PaO_2 / FIO_2$  ( $kPa * 7,5$ ) < 300, Креатинин у серуму ( $\mu mol/l$ ) > 100, Глазгов кома скор < 15, Број тромбоцита ( $* 10^9/l$ ) < 120, Билирубин (укуп.) у серуму ( $\mu mol/l$ ) > 20 - утврђује се увидом у историју болести пацијента.

### Снага студије и величина узорка.

Величину група одређујемо на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 0.05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе и минималне разлике у вредностима посматраних варијабли од 25% (за категоријска обележја), при чему је учесталост одређене вредности категоријске варијабле у контролној групи 20%. Уз такве параметре, потребно је **укупно 93 пацијента у обе групе**. Пацијенти ће бити дистрибуирани међу групама у односу 1:2 (на сваког пацијента који спада у групу случајева долазе још два пацијента који су контроле).

### Статистичка обрада података.

Прикупљени подаци ће бити организовани и унесени у табелу статистичког програма СПСС, верзија 18. Подаци ће прво бити обрађени дескриптивно: за континуалне варијабле ће бити одређене мере централне

тенденције и мере варијабилитета, а за категоријске варијабле учесталост појединих категорија. Значајност разлике у вредностима варијабли између случајева и контрола ће бити тестирана студентовим Т-тестом за независне узорке (ако постоји нормална расподела вредности на основу Колмогоров-Смирновљевог теста) или Ман - Витнијевим тестом (ако нема нормалне расподеле). Значајност разлике у процентуалној заступљености појединих категорија између случајева и контрола ће бити тестирана Хи-квадрат тестом (или Фишеровим тестом код мале учесталости појединих категорија). Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на категоријски исход (као и интеракција између предикторских варијабли) ће бити испитан помоћу логистичке регресије. Максимални ниво прихватљиве вероватноће нулте хипотезе који ће бити коришћен у овој студији је 0,05.

## **2.8 Очекивани резултати докторске дисертације**

Ова студија ће омогућити процену повезаности до сада неистипиваних фактора са настанком смртног исхода услед акутног некротичног панкреатитиса, чиме ће се створити услови за боље прилагођавање терапије потребама пацијената са акутним некротичним панкреатитисом.

## **2.9 Оквирни садржај дисертације**

Акутни панкреатитис је једно од хируршких обољења са највећом стопом компликација и смртног исхода. Учесталост панкреасне некрозе се креће од 4 до 15%, а учесталост смртног исхода од 3.5 до 12%, при чему оптималан третман пацијената може два до три пута смањити стопу компликација и морталитет. До сада је доста рађено на факторима који су повезани са настанком смртног исхода код акутног некротичног панкреатитиса, али су у клиничко-епидемиолошким студијама недовољно изучавани утицаји одређених врста нестероидних антиинфламаторних лекова, различитих комбинација прогностичких фактора и других лекова примењених за лечење акутног некротичног панкреатитиса, укључујући њихово адитивно дејство и међусобне интеракције. Врста студије је „случај-контрола“. Популација из које ће се узимати и случајеви и контроле су пацијенти централне интензивне неге Клиничког центра Крагујевац, лечени од акутног некротичног панкреатитиса. Пошто ће студија бити ретроспективна, сви потребни подаци добиће се из историја болести испитаника. Временски период је 5 година. Случајеви ће бити пацијенти оболели од акутног некротичног панкреатитиса и лечени у интензивној нези са смртним исходом. Контроле ће бити пацијенти са акутним некротичним панкреатитисом лечени у интензивној нези код којих није дошло до смртног исхода. За сваки случај биће изабране по две контроле које су усклађене са случајем по старости и полу. Бинарном логистичком регресијом анализираће се релативни значај фактора повезаних са смртним исходом због акутног некротичног панкреатитиса, као и њихово потенцијално адитивно дејство. Ова студија ће омогућити процену повезаности до сада неистипиваних фактора са настанком смртног исхода услед акутног некротичног панкреатитиса, чиме ће се створити услови за боље прилагођавање терапије потребама пацијената са акутним некротичним панкреатитисом. Овом студијом ће се дати поставке за бољом, бржом, правовременом дијагностиком и проценом тежине акутног панкреатитиса у смислу ризика од компликација, за бољим лечењем и за смањење стопе смртности.

## **2.10 Предлог ментора**

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **Доц. др Драгчета Радовановића**, доцента за ужу научну област Хирургија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

## **2.11 Научна област дисертације**

Медицина. Хирургија

## **2.12 Научна област чланова комисије**

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

2. Проф. др Јасна Јевђић, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија
3. Проф. др Мирослав Милићевић, редовни професор Медицинског факултета  
Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија

## **Закључак и предлог комисије**

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, **др Иван Празник** 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 испитује - анализира утицај потенцијалних фактора који нису или су недовољно изучавани у клиничко-епидемиолошким студијама, а који доводе до настанка смртог исхода код оболелих од акутног некротичног панкреатитиса.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Ивана Празника** бити од великог научног и практичног значаја, због адекватне процене повезаности до сада неиспитиваних фактора са настанком смртог исхода услед акутног некротичног панкреатитиса, чиме ће се створити услови за боље прилагођавање терапије потребама пацијената са акутним некротичним панкреатитисом, бољом, правовременом дијагностиком и проценом тежине акутног панкреатитиса у смислу ризика од компликација, за бољим лечењем и за смањењем стопе смртности.
4. Комисија предлаже Наставно научног већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Ивана Празника** под називом: **Анализа фактора који доприносе настанку смртог исхода код пацијената са акутним некротичним панкреатитисом**, и одобри њену израду.

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

- 
2. **Проф. др Јасна Јевђић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, члан;

- 
3. **Проф. др Мирослав Милићевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан.
- 

У Крагујевцу, 22.04.2014 године.