

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-8533/3-5 од 17. 11. 2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Марка Спасића, под називом:

„Анализа фактора који доприносе настанку компликација код пацијената са акутним панкреатитисом ”

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Слободан Милисављевић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник
2. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан
3. **Проф. др Ана Шијачки**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу следећи

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

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

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Марко Спасић је рођен 08. 08. 1980. године у Крагујевцу. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу завршио је 2006. године са просечном оценом **8, 92**. Током школске 2004./2005. године провео је један семестар пете године студија на Факултету за Медицину и Хирургију Универзитета у Удинама у Италији. Након обављеног приправничког стажа положио је стручни испит за доктора медицине у фебруару 2007. године. Током првог полугодишта школске 2006/2007. године био је запослен у средњој Медицинској школи у Крагујевцу на радном месту професора стручних предмета – патологија и фармакологија. У 2007. години радио је у инострану

фармацеутској компанији на радном месту стручног сарадника за медицински маркетинг. У школској 2007./2008. години био је ангажован на Медицинском факултету у Крагујевцу као инструктор практичне наставе на Катедри за физиологију. Од фебруара 2008. године запослен је на Клиници за хирургију Клиничког центра у Крагујевцу као клинички лекар, а од маја 2010. године је на специјализацији из Опште хирургије на Медицинском факултету у Крагујевцу.

Докторске академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписао је 2006. године, смер Клиничка и експериментална хирургија. Усмени докторски испит је положио у октобру 2009. године са оценом 10. Од школске 2008./2009., године био је ангажован при Катедри за хирургију као сарадник волонтер и активно учествовао у извођењу практичне наставе студентима медицине, као и у организацији рада Катедре. Школске 2011./2012. је изабран за сарадника у настави на предмету Хирургија. Учесник је пројекта Министарства здравља « Развој здравства Србије – клинички путеви », као члан тима. Учесник је пројекта Министарства за науку III41007, као и Макропројекта Медицинског факултета у Крагујевцу - „ Анализа фактора који доприносе неповољним исходима хируршких интервенција “. Члан је Хируршке секције Српског лекарског друштва од 2006. године. Говори енглески и италијански језик и познаје рад на рачунару.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Анализа фактора који доприносе настанку компликација код пацијената са акутним панкреатитисом ”

Предмет: Ова студија ће се бавити утврђивањем значајних фактора који доприносе настанку компликација у виду некрозе, инфекције некрозе и псеудоцисте панкреаса код пацијената са акутним панкреатитисом, одређивањем прогностичког значаја појединих фактора и комбинације одређених фактора као и утврђивањем мера за превенцију настанка наведених компликација.

Хипотезе:

1. Ниво интерлеукина 6, 8, 10 и 18 (IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) у серуму је повезан са настанком компликација код пацијената са акутним панкреатитисом;
2. Ниво фактора некрозе тумора-алфа (TNF- α) у серуму је повезан са настанком компликација код пацијената са акутним панкреатитисом;
3. Концентрација епидермалног фактора раста (EGF) у серуму је повезана са настанком компликација код пацијената са акутним панкреатитисом;
4. Примена појединих врста нестероидних антиинфламаторних лекова на пријему у интензивну негу је повезана са настанком компликација код пацијената са акутним панкреатитисом;
5. Профилактичка примена антибиотика на пријему у интензивну негу је повезана са настанком компликација код пацијената са акутним панкреатитисом;

6. Вредност ејекционе фракције и дијаметра леве коморе на крају дијастоле на пријему у интензивну негу повезана је са настанком компликација код пацијената са акутним панкреатитисом;
7. Ниво натриуретичког пептида Б (BNP) и аминотерминалног фрагмента његовог прекурсора (NT pro – BNP) повезан је са настанком компликација код пацијената са акутним панкреатитисом;
8. Вредност алкалне фосфатазе је повезана са настанком компликација код пацијената са акутним панкреатитисом;

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио **један рад у целини у научном часопису међународног значаја у коме је први аутор** и три рада у целини у часописима националног значаја, од којих је у два рада први аутор а у једном раду коаутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе.

- ❖ **Spasić M, Gajić V, Milisavljević S, Đonović N, Smailagić J.** Significant influence of biometeorological conditions on the incidence of spontaneous pneumothorax in the Крагујевац city. Med Glas 2011; 8(2): 264-9 (**M23 = 3 бода**)
- ❖ **Спасић М, Милисављевић С, Гајић В.** Анализа учесталости јављања и начина лечења пнеумоторакса у петогодишњем периоду у Крагујевацу. Мед Прегл 2012; LXV(Вол 5-6) (in press) (**M51 = 2 бода**)
- ❖ **Спасић М, Гајић В, Јестровић Н, Петковић Ј, Јовановић Б, Гајић С.** Ургентна кардиолошка стања у раду хитне помоћи Крагујевац. «АБЦ» часопис ургентне медицине 2007; 7(2-3):169-173 (**M53 = 1 бод**)
- ❖ Петковић Ј, Гајић В, Јестровић Н, Јовановић Б, **Спасић М, Гајић С.** Диференцијална дијагноза бола у грудима у раду лекара хитне помоћи Крагујевац. «АБЦ» часопис ургентне медицине 2009; 9(1):56-63 (**M52 = 1.5 бода**)

Кандидат је остварио и више учешћа на скуповима националног значаја где је излагао радове из области хирургије и ургентне медицине.

- ❖ **Спасић М, Гајић В, Попадић Н, Јаковљевић С.** Превенција crush синдрома – прехоспитални и хоспитални третман (Приказ случаја). Зборник сажетака радова VII Конгрес ургентне медицине Србије са међународним учешћем, Зрењанин, Србија 2011: 62 (**M64 = 0.2 бода**)
- ❖ Гајић В, Гајић С, Милојевић Д, Петковић Ј, **Спасић М.** Напрасне смрти и биометеоролошки утицај. Зборник сажетака радова VII Конгрес ургентне медицине Србије са међународним учешћем, Зрењанин, Србија 2011: 55 (**M64 = 0.2 бода**)
- ❖ Златојевић Ј, Поповић Н, **Спасић М, Милисављевић С.** Хируршко лечење тумора медијастинума. Зборник сажетака радова 52. Конгрес студената биомедицинских наука са међународним учешћем, Будва 2011:916 (**M64 = 0.2 бода**)
- ❖ Јовановић Н, **Спасић М, Милисављевић С.** Евалуација пацијената и модалитета примењеног лечења код трауматског пнеумоторакса за петогодишњи период у КЦ

Крагујевац. Зборник сажетака радова 52. Конгрес студената биомедицинских наука са међународним учешћем, Будва, 2011:917 (**М64 = 0.2 бода**)

- ❖ Спасић Б, **Спасић М**. Српска породица – база рађања. Тематски зборник Другог националног конгреса о деци и наталитету са међународним учешћем, Гоч, Србија 2011: 79-86. (**М63 = 1 бод**)
- ❖ **Спасић М**, Милисављевић С. Хируршко лечење пнеумоторакса. Медицински часопис 2010;44(1), (suppl 1):26. (**М64 = 0.2 бода**)
- ❖ **Спасић М**, Гајић В, Јестровић Н, Петковић Ј, Јовановић Б, Гајић С. Ургентна кардиолошка стања у раду хитне помоћи Крагујевац. Зборник сажетака радова V Конгрес Ургентне медицине, Тара, Србија 2007: 26 (**М64 = 0.2 бода**)
- ❖ Јовановић Б, Гајић В, Јестровић Н, Петковић Ј, **Спасић М**, Гајић С. Диференцијална дијагноза гушења у раду лекара хитне помоћи. Зборник сажетака радова V Конгрес Ургентне медицине, Тара, Србија 2007: 58 (**М64 = 0.2 бода**)

- ❖ Јестровић Н, Гајић В, Гајић С, Петковић Ј, Јовановић Б, **Спасић М**. Едем плућа у раду лекара хитне помоћи Крагујевац. Зборник сажетака радова V Конгрес Ургентне медицине, Тара, Србија 2007: 60 (**М64 = 0.2 бода**)
- ❖ Петковић Ј, Гајић В, Јестровић Н, Јовановић Б, **Спасић М**, Гајић С. Диференцијална дијагноза бола у грудима у раду лекара хитне помоћи Крагујевац. Зборник сажетака радова V Конгрес Ургентне медицине, Тара, Србија 2007: 62 (**М64 = 0.2 бода**)
- ❖ Јевђић М, Гајић В, Јестровић Н, Петковић Ј, **Спасић М**, Јовановић Б. Хипертензивна стања у раду хитне помоћи Крагујевац. Зборник сажетака радова V Конгрес Ургентне медицине, Тара, Србија 2007: 197 (**М64 = 0.2 бода**)
- ❖ Попадић Н, **Спасић М**, Маринковић К. Механизам настанка повишеног интраокуларног притиска код пацијената са средњим увеитисом. Зборник сажетака 46. Конгрес студената медицине и стоматологије Србије и Црне горе, Котор 2005: 179 (**М64 = 0.2 бода**)

Квантификацијом објављених радова, према члану 177. Статута Медицинског факултета у Крагујевцу, кандидат др Марко Спасић је као аутор и коаутор радова објављених у међународним и домаћим часописима показао да се његов досадашњи научно - истраживачки рад може вредновати са **10.7 бодова** (према критеријумима Правилника о поступку и начину вредновања и квантитативном исказивању научноистраживачких резултата истраживача).

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Акутни панкреатитис је једно од хируршких обољења са високим ризиком за настанак компликација. У основи акутног панкреатитиса је запаљенски процес са различитом морфолошком презентацијом која варира од интерстицијалног едема до конфлуентне некрозе и хеморагије, апсцеса и псеудоцисте. Учесталост панкреасне некрозе се креће од 4% до 15%, при чему оптималан третман пацијената може два до три пута смањити стопу компликација ове болести. Присуство бактерија у фокусу или дифузно у интра и

екстра панкреатичном ткиву се према Атланта критеријумима дефинише као инфекција панкреасне некрозе. Механизам настанка инфекције панкреасне некрозе још увек није у потпуности истражен. Учесталост инфекције некрозе код акутног панкреатитиса обично не прелази 10%. До сада је утврђен велики број фактора који доприносе или су само повезани са настанком компликација акутног панкреатитиса: старост преко 55 година, ВМI преко 30, плеурална ефузија или плућни инфилтрати на пријему, знаци инсуфицијенције органа на пријему, стање хемодинамике (фреквенција срца, артеријски притисак), оксигенација пацијента (фреквенција дисања, парцијални притисак кисеоника, брзина допремања кисеоника), основне лабораторијске анализе (хематокрит, број леукоцита, гликемија, уреа, креатинин, трансaminaзе јетре, лактатна дехидрогеназа, јонограм, рН крви и др.), ректална температура, претходна операција, налаз на компјутеризованој томографији или нуклеарној магнетној резонанцији, Ц-реактивни протеин, прокалцитонин, интерлеукин 6, фактор некрозе тумора-алфа (TNF- α) и његов солубилни рецептор, интерлеукин 8, моноцитни хемотаксични протеин, реактивна једињења азота, неутрофилна мијелопероксидаза, серумски амилоид А, инхибиторни серумски маркер миграције макрофага, растворљиви интраћелијски адхезиони молекули (sICAM-1), и матрикс металопротеиназа 9. С обзиром на то да 20% од укупног броја оболелих развија тешку форму болести, поставља се питање могућности што раније тачне процене тежине обољења и прогнозе, у циљу предвиђања развоја тешких компликација, како локалних тако и системских. Иако је до сада доста рађено на факторима који су повезани са настанком компликација акутног панкреатитиса, многи потенцијални фактори још нису или су недовољно изучавани у клиничко - епидемиолошким студијама: интерлеукини 10 и 18 (који се такође ослобађају у току акутног панкреатитиса), епидермални фактор раста (EGF), присуство и број појединих врста лимфоцита, мононуклеара или гранулоцита у току ове болести, врста профилактичке антибиотске терапије, примена лекова пре појаве панкреатитиса, врсте и дозе лекова примењене за лечење акутног панкреатитиса, софистициранији хемодинамски параметри као што је ејекциона фракција и волумен леве коморе на крају дијастоле, затим натриуретички пептид Б (BNP) и аминотерминални фрагмент његовог прекурсора (NT pro – BNP) и др. Такође, недовољно је изучаван утицај различитих комбинација прогностичких фактора, као и фактори повезани са настанком панкреасних псеудоциста. Псеудоциста панкреаса је најчешћа компликација акутног панкреатитиса и неопходно је између четири и шест недеља да би се она формирала. Учесталост настанка псеудоцисте је око 35%, а најчешћа локализација је у глави панкреаса, око 65%. За настанак псеудоцисте панкреаса је до сада показана само веза са порастом алкалне фосфатазе у серуму изнад двоструке нормалне вредности.

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

Циљеви. Циљ ове студије је да међу пацијентима са акутним панкреатитисом прецизно утврди значајне факторе који доприносе настанку компликација у виду некрозе, инфекције некрозе и псеудоцисте панкреаса (како оне који су до сада познати, тако и евентуалне нове, недовољно испитане факторе), као и да процени њихов значај и могућности превенције компликација.

Значај. Значај ове студије је у утврђивању повезаности до сада непознатих фактора (фактори пацијента) као и клиничких параметара са настанком компликација код пацијената са акутним панкреатитисом леченим у интензивној нези. Резултати ове студије би допринели стварању услова за боље прилагођавање терапије потребама пацијената са акутним панкреатитисом како би се настанак компликација код ових пацијената превенирао и свео на минимум.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Акутни панкреатитис (АП) је једно од хируршких обољења са високим ризиком за настанак компликација. До сада објављени радови и клиничке студије показују да велики број фактора, како клиничких тако и лабораторијских, могу бити поуздани прогностички фактори за ток и исход акутног панкреатитиса. Неки фактори доприносе или су само повезани са настанком компликација. Ланкиш и сарадници (*Lankisch PG et al. Pancreas. 1996;13:344-349*) показују да клинички подаци као што су узраст (старост преко 55 година) и етиологија акутног панкреатитиса могу бити значајни фактори за настанак компликација. У извештају консензус конференције о акутном панкреатитису у Санторинију (*Dervenis C. JOP. 2000;1(4):178-82*) се наводи да гојазност може бити фактор који доприноси тежини болести (индекс телесне масе преко 30). Ал Мофлех (*Al Mofleh IA. World J Gastroenterol. 2008; 14(5): 675-84*) и сарадници су описали да су лабораторијски маркери као што су хематокрит, уреа, креатинин, матрикс металопротеиназа 9 и серумски амилоид А, корисни као рани предиктори тежине акутног панкреатитиса у првих 24 сата. Пораст алкалне фосфатазе у серуму изнад двоструке нормалне вредности, на основу до сада објављених радова, се доводи у везу једино са настанком псеудоцисте панкреаса (*Diculescu M et al. Rom J Gastroenterol 2005; 14(2): 129-34*). Група гастроентеролога са Тајланда (*Pongprasobchai S et al. Pancreas. 2010;39(8):1226-30*) је доказала да се комбинацијом два фактора (вредности седиментације еритроцита и Ц - реактивног протеина) у првих 24 сата може прецизно предвидети тежина АП. Научници из Кине (*Feng YW et al. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2011;23(8):458-61*) су истраживали ефекте надокнаде течности кроз однос примењених кристалоидних и колоидних раствора код пацијената са тешком формом АП а закључак те студије је да је Б - натриуретички пептид битан фактор за процену тока и исхода болести након ране ресусцитације течностима. У радовима Фросарда, Дигалакиса и Ментуле (*Frossard JL et al. Am J Respir Crit Care med 2001;164:162-170, Digalakis MK et al. HPB Surgery 2009; 1-5, Mentula P et al. Br J Surg 2005; 92:68-75.*) описује се значај ИЛ - 6 и ИЛ - 8 у прогнози тока и исхода АП. ИЛ-6 се ослобађа из макрофага у реакцији на повреду ткива и одговоран је за синтезу протеина акутне фазе запаљења (међу којима и CRP - а). У првих 24 сата од пријема значајно корелише са тежином клиничке слике и смртним исходом. У комбинацији са липазом, сматра се да ИЛ - 6 представља идеални маркер за дијагностиковање, али и прогнозу исхода АП. Највећи пораст ИЛ - 6 дешава се у првих 24 сата од пријема у болницу, за разлику од CRP - а чија концентрација расте касније, између 24 и 48 сати. ИЛ - 8, хемокин за неутрофиле ка месту запаљења расте код пацијената са тешком формом панкреатитиса. Концентрације ИЛ - 8 и неутрофилне еластазе (маркер активности неутрофила) у плазми оболелих у позитивној су корелацији са тежином АП. Када се одређују у првих 24 сата, ИЛ - 8 као и поменути ИЛ - 6, представљају много боље маркере у поређењу са CRP - ом за одређивање тежине АП. Међутим, мање је истражен значај интерлеукина ИЛ - 10 и ИЛ - 18, као и епидермалног фактора раста (EGF) као раних предиктора тока и исхода болести.

Интересантно је да су концентрације IL - 10, цитокина који инхибира ослобађање проинфламаторних интерлеукина из макрофага, ниже у плазми пацијената који болују од тежих форми АП, што је описао Пецили са сарадницима (*Pezzilli R et al. Digestive Disease and Sciences. 1997; 42:1469-1472*). Ово је потврђено и експерименталним студијама са knock - out мишевима за IL-10 (IL-10 ^{-/-}) где је уочено да knock - out мишеви развијају тежу форму панкреатитиса у односу на дивље сојење. Бројне експерименталне студије су показале да терапија са IL - 10 смањује компликације, а самим тим и појаву тежих форми АП (*Van Laethem JL et al. Gut 1998; 43:408-413*). Некротизирајућа форма панкреатитиса је значајно повезана са повећаним нивоом IL-18, чија концентрација се смањује након недељу дана болести код пацијената без компликација, док високи ниво остаје код болесника који развију синдром мултиорганске дисфункције (MODS) или се појави инфекција некротичног ткива, што описује Перејаслов са сарадницима (*Perejaslov A et al. Hepatogastroenterology 2008;55(86-87):1806-1813*). Неки аутори су IL - 18 означили као фактор тежине АП. Концентрација овог цитокина се статистички значајно разликује код пацијената са озбиљним АП од његовог нивоа код болесника са лаким формом АП у току првих 24 сата, тако да се IL - 18 може посматрати као прогностички фактор за тешки панкреатитис у току првог дана. По неким ауторима IL-18 има улогу у системским инфламаторним лезијама (*Martin MA et al. Rev Esp Enferm Dig. 2008;100(12):768-73.*), у настајању респираторног дистреса и инсуфицијенције (*Chooklin S et al. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2009;8(2):186-92.*), а сматра се да посредује и у оштећењу јетре у току АП (*Yuan BS et al. Expert Opin Ther Targets. 2007;11(10):1261-71.*). Епидермални фактор раста (EGF) припада фамилији чији рецептори тирозин киназе (EGFR, HER1, ErbB) се налазе на ванћелијском делу лиганда, протеина ћелијске мембране. Сматра се да се EGF везује за епителне ћелије панкреасних ацинуса животиња и тако спречава септичне компликације у току АП (*Papachristou GI et al. Dig Dis Sci. 2010;55(9):2676-80, Liu Q et al. J Surg Res. 1997;69(1):171-7.*). На животињским моделима показана је његова протективна улога у смислу смањења интестиналне пропустљивости и бактеријске транслокације у АП изазваног тоталном парентералном исхраном (*Chen D et al. Chin Med Sci J 2001;16(1):46-48*) или у виду смањења панкреасних промена (некрозе, леукоцитне инфилтрације и едема) у АП изазваним исхемијским или хемијским (церулеином) оштећењем панкреаса (*Tomaszewska R et al. J Physiol Pharmacol 2002;53(2):183-198, Warzecha Z et al. Digestion. 1999;60(4):314-23*). Серумске концентрације EGF смањене су код оболелих од АП у поређењу са контролама, посебно код болесника са озбиљном формом АП (*Papachristou GI et al. Dig Dis Sci. 2010;55(9):2676-80*). Фамилија TNF обухвата групу од, до сада идентификованих 19 цитокина, међу којима су најважнији TNF- α (кахектин) и TNF - β (лимфотоксин). Оба су укључена у изазивање апоптозе различитих типова ћелија, укључујући и туморске. TNF - α секретују моноцити у форми прохормона са необично дугим и атипичном секвенцом која подлеже протеолизи. Он делује и као пироген, директно на терморегулаторни центар или индукцијом синтезе IL - 1. IL - 10 инхибише секрецију TNF - β . Многе студије су показале да повећање TNF- α у серуму настаје у току првог дана АП, али да се његов ниво врло брзо враћа у референтне границе услед секреције антагониста (као IL - 1 рецепторски антагониста) или солубилних форми овог цитокина (sTNF- α), који му блокирају дејство. Услед брзог клиренса, серумске концентрације TNF - α сматра се да нису бољи маркер раних догађаја у АП у поређењу са IL - 6, а верује се да се не може користити за разликовање озбиљног у односу на АП благог тока (*Al Mofleh IA. World J Gastroenterol. 2008;14(5):675-84.*). Мирковић Д. са сарадницима (*Jugoslav Med Biochem 2005;24(4):253-257*) као и Бривет са сарадницима (

Brivet FG et al. Crit Care Med 1999;27(4):749-755) описали су да су повећане вредности TNF - α индикатор бољег преживљавања, иако клиничка слика може бити тешка.

2.7 Методе истраживања

Врста студије. Ово је клиничка опсервациона студија - „ case – control “, односно „ случај – контрола “, због релативно мале стопе компликација акутног 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 Јединице интензивне неге, Ургентног центра и Клинике за хирургију Клиничког центра Крагујевац, лечени од акутног панкреатитиса. Пошто ће студија бити ретроспективно - проспективна, студијску популацију ће чинити пацијенти у последње 3 године, као и пацијенти Јединице интензивне неге, Ургентног центра и Клинике за хирургију Клиничког центра у Крагујевцу у наредне 3 године. За испитанике који се укључују у студију ретроспективно биће прикупљени доступни подаци увидом у историје болести и оперативне протоколе Јединице интензивне неге, Ургентног центра и Клинике за хирургију Клиничког центра у Крагујевцу.

Случајеви ће бити пацијенти оболели од акутног панкреатитиса са некрозом панкреаса, са инфекцијом некрозе панкреаса или са настанком псеудоцисте панкреаса. **Контроле** ће бити пацијенти са акутним панкреатитисом код којих није дошло до настанка неке од наведених компликација. За сваки «случај» биће изабране по две контроле, које су усклађене са случајем по старости и полу.

Узорковање. Из студијске популације ће као случајеви бити изабрани сви хоспитализовани пацијенти са акутним панкреатитисом у последње 3 и наредне 3 године код којих је дошло до некрозе панкреаса, инфекције некрозе и формирања псеудоцисте панкреаса. За сваки «случај» ће из преосталих чланова студијске популације бити изабрани пацијенти истог пола и сличне старости (± 1 година). Од изабраних пацијената истог пола и сличне старости биће случајно изабране 2 контроле коришћењем RANDBETWEEN функције Microsoft Excel-а.

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

Критеријуми за искључивање: пацијенти са постоперативним акутним панкреатитисом, труднице и пацијенти преведени из других установа у Јединицу интензивне неге или Ургентни центар КЦ-а Крагујевац касније од 48 сати од почетка болести.

Варијабле које се мере у студији:

- ❖ **Некроза панкреаса** – утврђује се компјутеризованом томографијом са контрастом или нуклеарном магнетном резонанцом

- ❖ **Инфекција некрозе** – утврђује се аспирацијом места некрозе танком иглом или присуством мехурића гаса на прегледу компјутеризованом томографијом.
- ❖ **Псеудоциста панкреаса** – утврђује се компјутеризованом томографијом.
- ❖ **Ниво триглицерида и холестерола у плазми** - утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Значајна комедикација у последњих годину дана** – наводи се **хронична терапија, врста лека, доза, трајање терапије**. Утврђује се анкетирањем и увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Коришћење антибиотика код куће у последњих месец дана** – утврђује се анкетом.
- ❖ **Коришћење кортикостероида или других имunosупресива (укључујући и цитостатике) у последњих месец дана** – утврђује се анкетом.
- ❖ **Хоспитално лечење у последња 3 месеца дуже од 2 дана** - утврђује се анкетом и увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Операција или друга инвазивна дијагностичка/терапијска процедура у последња 3 месеца** - утврђује се анкетом и увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Старост** пацијента у годинама – утврђује се анкетирањем и увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Пушење** (више од 5 цигарета дневно у последњих годину дана). Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.
- ❖ **Уношење алкохола** - наводи се врста, количина, учесталост и дужина конзумирања алкохолних пића. Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.
- ❖ **Уношење кафе** – наводи се дневна количина, колико дуго. Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.
- ❖ **Етиологија акутног панкреатитиса** - утврђује се увидом у историју болести пацијента
- ❖ **Врста интравенског катетера (централни или периферни) и дужина коришћења** – утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Профилактичка примена антибиотика од пријема пацијента** – утврђују се врста и доза антибиотика, пут примене и дужина примене, на основу увида у историју болести пацијента.
- ❖ **Примена нестероидних антиинфламаторних лекова (NSAID)** – утврђују се врста и доза NSAID - а, пут примене и дужина примене, на основу увида у историју болести пацијента.
- ❖ **Примена осталих лекова** – утврђују се врста и доза осталих лекова, пут примене и дужина примене, на основу увида у историју болести пацијента.
- ❖ **Исхрана пацијента (врста исхране, врста раствора, начин примене, доза и дужина примене)** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Вештачка вентилација пацијента (постојање, врста и дужина примене)** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Терапијска ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија - ERCP (индикација, врста интервенције, време од пријема пацијента)** - утврђује се увидом у историју болести пацијента
- ❖ **Тежина акутног панкреатитиса** - одређује се према Атланта критеријумима увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Синдром системског инфламаторног одговора (SIRS)** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Мултиорганска дисфункција** - постојање и тежина, одређује се на основу вредности SOFA и модификованог MOD скорa увидом у историју болести пацијента.

- ❖ **Ниво натриуретичког пептида Б (BNP) и његовог циркулишућег фрагмента (NT pro-BNP)** на пријему у интензивну негу - утврђују се мерењем имунофлуоресцентним методама, уз помоћ специфичних реагенаса. Ова варијабла биће мерена само код испитаника који се укључују у студију проспективно.
- ❖ **Процена тежине болести на основу налаза компјутеризоване томографије** - утврђује се скором по Балтазару у првих 48 сати од пријема у интензивну негу или 3 - 10. дана од пријема.
- ❖ **Вредности виталних параметара (артеријски крвни притисак, срчана и респираторна фреквенца, сатурација крви кисеоником, телесна температура), као и централни венски притисак, односно Глазгов кома скор** - утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Вредности рутинских хематолошких тестова (седиментација еритроцита, хематокрит, број еритроцита, леукоцита, тромбоцита, леукоцитарна формула, МСНС, МСН и МCV)** – утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Вредности рутинских 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, прокалцитонин, фибриноген, бикарбонати, рН крви, базни ексцес, парцијални притисак кисеоника и угљен- диоксида у артеријској крви)** – утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Вредности APACHE 2 скорa, RANSON скорa, модификованог GLASGOW скорa, и BISAP скорa** – утврђују се у првих 48 сати од пријема у интензивну негу.
- ❖ **Вредности ејекционе фракције и дијаметра леве коморе на крају дијастоле** на пријему у интензивну негу – утврђују се ултразвучним прегледом срца. Ова варијабла биће мерена само код испитаника који се укључују у студију проспективно.
- ❖ **Рендгенграфија грудног коша са утврђивањем излива или консолидација паренхима** – ради се на пријему пацијента у интензивну негу. Налаз се утврђује увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Операција због панкреатитиса (индикација, врста интервенције, време од пријема пацијента, трајање)** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Остале нефармаколошке терапијске мере због компликација панкреатитиса (нпр. дијализа, плеурална пункција или дренажа и др.)** - утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- ❖ **Нивои интерлеукина 6, 8, 10 и 18** - утврђују се из серума оболелих од акутног панкреатитиса 1. и 3. дана после пријема ELISA методом коришћењем комерцијалних китова по упутству произвођача. Ова варијабла биће мерена само код испитаника који се укључују у студију проспективно.
- ❖ **Ниво епидермалног фактора раста (EGF)** - утврђује се из серума оболелих од акутног панкреатитиса 1. и 3. дана после пријема ELISA методом коришћењем комерцијалних китова по упутству произвођача. Ова варијабла биће мерена само код испитаника који се укључују у студију проспективно.
- ❖ **Ниво фактор некрозе тумора-алфа (TNF- α)** - утврђује се из серума оболелих од акутног панкреатитиса 1. и 3. дана после пријема ELISA методом коришћењем комерцијалних китова по упутству произвођача. Ова варијабла биће мерена само код испитаника који се укључују у студију проспективно.
- ❖ **Индекс телесне масе** - израчунава се као количник тежине пацијента у килограмима и квадриране висине пацијента у метрима.
- ❖ **Пол пацијента** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.

- ❖ **Степен образовања.** Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.
- ❖ **Коморбидитет (врста и степен тежине акутне или хроничне болести која прати панкреатитис)** – утврђује се анкетирањем пацијента и увидом у његову историју болести.

Снага студије и величина узорка. Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе и минималне разлике у вредностима варијабле седиментација еритроцита од 20%. Уз такве параметре, потребно је укупно 132 пацијента у обе групе (45 случајева и 87 контрола). Пацијенти ће бити дистрибуирани међу групама у односу 1:2 (на сваког пацијента који спада у групу случајева долази још два пацијента који су контроле).

Статистичка обрада података. Прикупљени подаци ће бити организовани и унесени у табелу статистичког програма SPSS верзија 18. Прво ће 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 континуалних 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 неистражених фактора као и утицај различитих комбинација фактора са настанком компликација акутног панкреатитиса. Очекивани резултат ове студије је да покаже да су до сада неистражени фактори који су праћени овом студијом повезани са настанком компликација у виду некрозе панкреаса, инфекције некрозе панкреаса, као и настанком псеудоцисте панкреаса код пацијената са акутним панкреатитисом. На тај начин ће се створити услови за боље прилагођавање терапије потребама пацијената са акутним панкреатитисом како би се компликације свеле на минимум.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Акутни панкреатитис је једно од хируршких обољења са високим ризиком за настанак компликација. Многи потенцијални фактори повезани са настанком компликација код акутног панкреатитиса још увек нису или су до сада недовољно изучавани у клиничко - епидемиолошким студијама. Циљ ове студије је да међу пацијентима са акутним панкреатитисом прецизно утврди значајне факторе који доприносе настанку компликација. Студија ће бити клиничка опсервациона - „, case – control “, односно „случај – контрола “, због релативно мале стопе компликација акутног панкреатитиса,

као и због ограничености студије на само једно место истраживања. Популација из које ће се узимати и случајеви и контроле су пацијенти Јединице интензивне неге, Ургентног центра и Клинике за хирургију Клиничког центра Крагујевац, лечени од акутног панкреатитиса. Пошто ће студија бити ретроспективно-проспективна, студијску популацију ће чинити пацијенти у последње 3 године, као и пацијенти у наредне 3 године. Случајеви ће бити пацијенти оболели од акутног панкреатитиса са некрозом панкреаса, са инфекцијом некрозе панкреаса или са настанком псеудоцисте панкреаса. Контроле ће бити пацијенти са акутним панкреатитисом код којих није дошло до настанка неке од наведених компликација. На основу жељене снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе и минималне разлике у вредностима варијабле седиментација еритроцита од 20%, потребно је укупно 132 пацијента у обе групе (45 случајева и 87 контрола). Значајност разлике у вредностима континуалних 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. Значај ове студије је у утврђивању повезаности до сада непознатих фактора (фактори пацијента) као и клиничких параметара са настанком компликација код пацијената са акутним панкреатитисом леченим у интензивној нези. Резултати ове студије би допринели стварању услова за боље прилагођавање терапије потребама пацијената са акутним панкреатитисом како би се настанак компликација код ових пацијената превенирао и свео на минимум.

2.10 Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже проф. др Драгана Чановића,
ванредног професора Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија.

2.11 Научна област дисертације

Медицина. Ужа област Хирургија.

2.12 Научна област чланова комисије

1. Проф. др Слободан Милисављевић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија

2. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација
3. Проф. др Ана Шијачки, ванредни 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 Марко Спасић** 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 допринос одређених фактора за настанак компликација акутног панкреатитиса.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Марка Спасића** бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледају фактори који доприносе настанку компликација код пацијената са акутним панкреатитисом као и да се створе

услови за боље прилагођавање терапије потребама пацијената са акутним панкреатитисом како би се настанак компликација код ових пацијената превенирао и свео на минимум.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Марка Спасића** под називом „ **Анализа фактора који доприносе настанку компликација код пацијената са акутним панкреатитисом** ”, и одобри њену израду.

1. Проф. др Слободан Милисављевић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област **Хирургија**, председник

2. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области **Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација**, члан

3. Проф. др Ана Шијачки, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област **Хирургија**, члан

У Крагујевцу, 28. 11. 2011. године