

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-513/8-3, од 29. 01. 2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Прим. др Милорада Рабреновића, под називом:

„Утицај хипербаричне кисеонотерапије на регулацију оксидативне хомеостазе и лечење болесника са системским еритемским лупусом“

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Зоран Ковачевић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник**
- 2. проф. др Зорица Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан**
- 3. проф. др Милан Петронијевић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан**

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Примаријус др. Милорад Рабреновић је рођен 01. 05. 1960 године Зајечару. Основну и средњу школу завршио је у Приштини. Дипломирао је на Медицинском факултету у Београду 1989. као војни стипендиста. У чину поручника обавио обавезан медицински стаж у ВМА, након тога је упућен у ВМЦ Славија у (Служба хитне помоћи). После се прекомандује у ВМЦ Нови Сад где ради у општој медицинској служби. Због потребе службе упућује се у морнаричку јединицу за лекара где пролази курс за рониоца и обуку за хипербаричну комору. Кроз ту обуку едукован је за лечење ронилаца и рад на хипербаричној комори као средством за лечење и неронилачких болести. У току 1995. добија специјализацију из опште медицине у Војномедицинској Академији и специјалистичке студије је завршио у ВМА и положио специјалистички испит са одличном оценом 1998. године. Након положеног испита је радио у Одељењу за лечење Сектора за лечење ВМА, затим у Центру за хитну помоћ ВМА, па у Центру за хипербаричну медицину ВМА где се и сада налази на дужности начелника. У оквиру усавршавања овладао је принципима менаџмента у здравству, лечења хипербаричном терапијом, стратегијским планирањем организације великих система Такође у оквиру

усавршавања овладао је техником управљања хипербаричном комором коју поседује ВМА.

Стакао је услове и одлуком Министарства здравља 2008 додељена му је звање Примаријуса. До сада је активно учествовао у раду више конгреса и симпозијума у земљи и у иностранству. Члан је Српског Лекарског друштва. Објавио једанаест ауторских и двадесет седам коауторских радова који су публиковани у националним или страним часописима, зборницима у целини или у виду сажетака, а неки од њих су и саопштени на значајним скуповима у земљи и у иностранству.

Говори енглески језик, познаје рад на рачунарима

2.2.Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Утицај хипербаричне оксигенотерапије на регулацију оксидативне хомеостазе и лечење болесника са системским еритемским лупусом“

Предмет: Утицај хипербаричне оксигенотерапије (ХБО) на ниво инфламаторних маркера, оксидативног стреса, и активност болести код пацијента са системским еритемским лупусом (СЛЕ).

Хипотеза: Коришћењем ХБО у третману болесника са СЛЕ значајно се побољшава клиничка слика болесника, убрзава ремисија и стабилизација болести и смањују фактори упале.

2.3. Подобност кандидата

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

Рабреновић М, Матуновић Р, Рабреновић В, Тодоровић В, Мићевић Д, Зорановић У. Хипербарична медицина и ургентна стања. Војносанитетски преглед 2008; 65(8): 645-7
M23=3 бода

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хипербарична оксигенација (ХБО) је терапијска процедура у којој се 100% кисеоник удише у условима повишеног амбијенталног притиска, изнад 1.0 бара (1). ХБО, између осталог, побољшава регенерацију кожног и поткожног ткива, убрзава процес неоостеосинтезе, има директни антиедематозни учинак (изазива вазоконстрикцију крвних судова, изузев у плућима и хипоксичним ткивима где долази до вазодилатације), утиче на успостављање нормалне функције ендотелних ћелија, смањује запремину гасних мехурића, повећава елиминацију инертних гасова, итд. ХБО је као метода избора прихваћена за низ обољења, а за многе болести и као врло значајна помоћна процедура.

С друге стране, системски еритемски лупус (СЛЕ) је веома озбиљно обољење, непредвидљивог тока и исхода, са ограниченим ефектима конзервативног медикаментозног лечења. Имајући у виду улогу инфламаторних процеса и оксидационог стреса у развоју ове болести, може се очекивати да пацијенти изложени кисеоничном третману, услед модулације инфламаторних и оксидационих реакција, имају извесно побољшање клиничке слике.

У малом броју објављених студија је показано да се код неких системских болести у зависности од њихове активности може утврдити повишење нивоа азот монооксида (NO) и осталих маркера оксидативног стреса. Веома су ретка истраживања у којима је испитиван ниво цитрулина у урину, као сурогат-маркера NO, који би указао на активност системских запаљенских болести. Занимљиво, у терапији СЛЕ до сада није утврђен ефекат ХБО третмана.

Иако постоје студије у којима је испитивана оксидоредуктивна хомеостаза у различитим системским болестима, веома је мало оних у којима је на централном месту СЛЕ. Wanchu и сарадници су испитивали ниво NO у серуму и цитрулина у серуму и у урину код болесника са СЛЕ, при чему је показана статистички значајна корелација активности болести и нивоа цитрулина у урину. У њиховој групи пацијената средња вредност серумских нитрита и цитрулина и уринарног цитрулина је била повишена код болесника са СЛЕ у односу на контролну групу коју су представљали здрави.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Иако постоје студије у којима је испитивана оксидоредуктивна хомеостаза у различитим системским болестима, веома је мало оних у којима је на централном месту СЛЕ. Wanchu и сарадници су испитивали ниво NO у серуму и цитрулина у серуму и у урину код болесника са СЛЕ, при чему је показана статистички значајна корелација активности болести и нивоа цитрулина у урину. У њиховој групи пацијената средња вредност серумских нитрита и цитрулина и уринарног цитрулина је била повишена код болесника са СЛЕ у односу на контролну групу коју су представљали здрави.

На основу ових скромних претходних сазнања може се поставити питање да ли ниво цитрулина код пацијената са СЛЕ корелира са осталим инфламаторним маркерима болести и да ли на њега утиче примена ХБО?

Циљ и хипотезе студије

Основна хипотеза студије је да би се коришћењем ХБО у третману болесника са СЛЕ значајно побољшала клиничка слика болесника, убрзала ремисија и стабилизација болести и смањују фактори упале. Праћењем концентрације уринарног цитрулина у болесника са СЛЕ било би могуће утврдити утицај ХБО на ниво оксидативног стреса и активност саме болести.

Генерални циљ истраживања је одредити степен активности СЛЕ и ниво уринарног цитрулина, нитрита и параметера редокс равнотеже код свих болесника иницијално, као и утицај, њихову корелацију са степеном активности, као и утицај ХБО на динамику ових параметара.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Хипербарична оксигенација (ХБО) је терапијска процедура у којој се 100% кисеоник удише у условима повишеног амбијенталног притиска, изнад 1.0 бара (1). ХБО, између осталог, побољшава регенерацију кожног и поткожног ткива, убрзава процес неоостеосинтезе, има директни антиедематозни учинак (изазива вазоконстрикцију крвних

судова, изузев у плућима и хипоксичним ткивима где долази до вазодилатације), утиче на успостављање нормалне функције ендотелних ћелија, смањује запремину гасних мехурића, повећава елиминацију инертних гасова, итд. ХБО је као метода избора прихваћена за низ обољења, а за многе болести и као врло значајна помоћна процедура.

С друге стране, системски еритемски лупус (СЛЕ) је веома озбиљно обољење, непредвидљивог тока и исхода, са ограниченим ефектима конзервативног медикаментозног лечења. Имајући у виду улогу инфламаторних процеса и оксидационог стреса у развоју ове болести, може се очекивати да пацијенти изложени кисеоничном третману, услед модулације инфламаторних и оксидационих реакција, имају извесно побољшање клиничке слике.

У малом броју објављених студија је показано да се код неких системских болести у зависности од њихове активности може утврдити повишење нивоа азот монооксида (NO) и осталих маркера оксидативног стреса. Веома су ретка истраживања у којима је испитиван ниво цитрулина у урину, као сурогат-маркера NO, који би указао на активност системских запаљенских болести. Занимљиво, у терапији СЛЕ до сада није утврђен ефекат ХБО третмана.

Иако постоје студије у којима је испитивана оксидоредуктивна хомеостаза у различитим системским болестима, веома је мало оних у којима је на централном месту СЛЕ. Wanchu и сарадници су испитивали ниво NO у серуму и цитрулина у серуму и у урину код болесника са СЛЕ, при чему је показана статистички значајна корелација активности болести и нивоа цитрулина у урину. У њиховој групи пацијената средња вредност серумских нитрита и цитрулина и уринарног цитрулина је била повишена код болесника са СЛЕ у односу на контролну групу коју су представљали здрави.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Студија припада клиничким проспективним студијама.

Популација која се истражује

Студија би обухватила 52 болесника са СЛЕ потврђеним према АРА (American Rheumatism Association) критеријумима, оба пола и различите старосне доби (старији од 18 година), рандомизовано подељених у две групе од по 26 болесника: испитивана група и контролна група. Испитивану групу би сачињавало 26 болесника (са јасном дијагнозом СЛЕ и повишеним СЛЕДАИ скором за активност болести, као и клиничким карактеристикама обољења) код којих ће се уз одговарајућу медикаментозну антиупалну терапију спровести ХБО режим у трајању од десет дана по одговарајућем протоколу за лечење хроничних упалних процеса. Контролна група би се састојала из 26 болесника (са јасном дијагнозом СЛЕ и повишеним СЛЕДАИ скором за активност болести, као и клиничким карактеристикама обољења) код којих ће се применити одговарајућа медикаментозна антиупална терапија. Пацијенти би се пратили иницијално као и месец дана и два месеца након завршетка дефинисаног третмана. Пратио би се и поредио однос параметара између испитиване и контролне групе у 3 времена – 1) иницијално (на почетку студије и пре започињања ХБО), 2) прва визита након месец дана ХБО третмана и 3) друга визита два месеца након завршетка третмана. Такође, у наведеним дефинисаним

терминима пратили би се и поредили параметри оксидативног стреса као и други параметри активности болести испитиваних група.

Испитаници би били регрутовани са клинике за реуматологију Војномедицинске Академије (ВМА) у Београду, а сврставање у испитивану и контролну групу било би вршено методом случајног избора.

Експериментални протокол је одобрен од стране Етичког одбора ВМА.

Материјал и методе

У узорцима урина били би одређивани следећи параметри: 1) маркери редокс равнотеже (индекс липидне пероксидације, мерен као TBARS, азот моноксид (NO) у у форми нитрита (NO₂), супероксид анјон радикал (O₂⁻) и водоник пероксид (H₂O₂)); 2) неспецифични запаљенски фактори: СЕ, Ц реактивни протеин, фибриноген, крвна слика, уреа, креатинин, глукоза, укупни протеини, албумини, холестерол, триглицериди, мокраћна киселина, ЦЗ, Ц4, АНА, анти дс-ДНА антитела, ГФР (МДРД), клиренс креатинина. Поред тога биле би праћене и анализе урина: седимент урина, уринокултура, протеинурија. Нивои маркера редокс равнотеже у урину би се одређивали спектрофотометријском методом.

Поред ових клиничко лабораторијских и имунолошких испитивања, код свих пацијената би се искључиво у узорку првог јутарњег урина (који је претходно центрифугиран у центрифуги на 3000 обртаја/мин, због уклањања талога) колориметриски ЕЛИСА методом одређивао цитрулин (комерцијални китови фирме Immundiagnostik AG-Bensheim-Germany. Титар уринарног цитрулина биће изражаван у μmol/L, при чему би референтне границе износиле између 6,25-400 μmol/L. Уринарни цитрулин би се одређивао и у испитиваној групи и контролној групи иницијално, затим након месец дана, а након два месеца само у испитиваној групи.

Искључујући критеријуми за студију би били: болесници млађи од 18 година, болесници са уринарном инфекцијом (позитивна уринокултура), са бубрежном инсуфицијенцијом (клиренс креатинина < 60мил/мин), присуство малигнитета, пушачи, болесници са било каквим другим актуелним запаљенским процесом, као и сви они који су контраиндиковани за третман у хипербаричној комори.

Сви резултати ће бити приказани као средња вредност и стандардна девијација (СД). Статистичка значајност одређиваће се Студентовим т тестом или У тестом. Значајност разлика биће утврђена применом X² теста. У циљу анализе значајности разлика између појединих параметара биће установљена три нивоа статистичке значајности (p<0,05, p<0,01, p<0,001). Статистичка обрада података биће извршена помоћу комерцијалног статистичког софтвера за РС рачунаре (Start for Windows R 4.5 SAD).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Уколико се потврди радна хипотеза очекује се висок степен корелације зналајног побољшања клиничке слике болесника са СЛЕ коришћења ХБО у њиховом третману, убрзавње ремисије, стабилизација болести и смањење фактора запаљења.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Хипербарична оксигенација (ХБО) је терапијска процедура у којој се 100% кисеоник удише у условима повишеног амбијенталног притиска, изнад 1.0 бара (1). ХБО, између осталог, побољшава регенерацију кожног и поткожног ткива, убрзава процес

неоостеосинтезе, има директни антиедематозни учинак (изазива вазоконстрикцију крвних судова, изузев у плућима и хипоксичним ткивима где долази до вазодилатације), утиче на успостављање нормалне функције ендотелних ћелија, смањује запремину гасних мехурића, повећава елиминацију инертних гасова, итд. ХБО је као метода избора прихваћена за низ обољења, а за многе болести и као врло значајна помоћна процедура.

С друге стране, системски еритемски лупус (СЛЕ) је веома озбиљно обољење, непредвидљивог тока и исхода, са ограниченим ефектима конзервативног медикаментозног лечења. Имајући у виду улогу инфламаторних процеса и оксидационог стреса у развоју ове болести, може се очекивати да пацијенти изложени кисеоничном третману, услед модулације инфламаторних и оксидационих реакција, имају извесно побољшање клиничке слике.

Основна хипотеза студије је да би се коришћењем ХБО у третману болесника са СЛЕ значајно побољшала клиничка слика болесника, убрзала ремисија и стабилизација болести и смањују фактори упале. Праћењем концентрације уринарног цитрулина у болесника са СЛЕ било би могуће утврдити утицај ХБО на ниво оксидативног стреса и активност саме болести.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Владимир Јаковљевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Експериментална интерна медицина - реуматологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. проф. др Зоран Ковачевић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. проф. др Зорица Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан
3. проф. др Милан Петронијевић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Прим. др Милорада Рабреновића 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 изучавању улоге ХБО у третману СЛЕ.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Прим. др Милорада Рабреновића бити од великог научног и практичног значаја у смислу потенцијалног увођења нових терапијских процедура у лечењу СЛЕ.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Прим. др Милорада Рабреновића под називом „Утицај хипербаричне оксигенотерапије на регулацију оксидативне хомеостазе и лечење болесника са системским еритемским лупусом“ и одобри њену израду.

Проф. др Зоран Ковачевић, редовни професор Медицинског факултета ВМА
Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник

Проф. др Зорица Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан,

Проф. др Милан Петронијевић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА
Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

У Крагујевцу, 04. 02. 2014.