

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРЕДМЕТ:
ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 03. 06. 2015. године, одлуком бр. 01-5586/3-36 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом "Утицај интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са тешком формом акутног панкреатитиса" кандидата Др Бошка Милева, у следећем саставу:

1. Проф. др Драган Чановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник,
2. Проф. др Миодраг Јефтић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан,
3. Доц. др Драгче Радовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Др Бошка Милева и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Др Бошка Милева у наслову "Утицај интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са тешком формом акутног панкреатитиса" представља актуелну студију која се бавила утицајем интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са акутним панкреатитисом.

Акутни панкреатитис (АП) је полиморфно обољење панкреаса које се у интензитету креће од лаког едематозног облика до тешког некротичног панкреатитиса који се одликује развојем некрозе, ендogene интоксикације са оштећењем виталних органа (јетре, бубрега, плућа, срца и др.), а често је разлог смрти болесника. Оба облика се одликују појавом бола, два до три пута повишених вредности амилаза у серуму и урину, ултразвучном или МСЦТ потврдом уколико постоји дијагностичка дилема.

Идеалан прогностички метод омогућава брзо препознавање разлика између болесника са благом и оних са тешком формом АП, тако да болесници који би могли потенцијално да развију компликације, буду праћени и лечени интензивније. Квантификација тежине акутног панкреатитиса у што ранијој фази болести је и даље предмет стручних расправа.

Мало је метода које директно мере тј. квантификују оштећење панкреаса и тиме процењују степен АП, али и они дају адекватне резултате тек након 96 часова од почетка болести. Процена тежине у почетку болести, у првих 48 часова, битно детерминише терапијске методе и значајно мења морбидитет и морталитет болесника.

Мерењем интраабдоминалног притиска и коришћењем модификованог СТ индекса, Мортелових критеријума, може се предвидети настанак тешког облика акутног панкреатитиса, и проценити степен некрозе панкреаса, а тиме допринети што ранијој примени интензивних мера реанимације, од конзервативних до хируршких у виду декомпресије, било хируршке или перкутане.

Абдоминални компартмент синдром (ACS) је присутан код свих пацијената ако је интраабдоминални притисак виши од 20 mmHg, али и притисак 10-15 mmHg је сигнификантан за настанак органских дисфункција (олигурија, повишен плућни притисак, хипоксија, смањење минутног волумена срца, хипотензија или ацидоза). Јавља се у око 79,3 % случајева оболелих од АП, а удружен је са високим морбидитетом и морталитетом.

Идентификација и брижљиво праћење болесника са ризиком, укључујући и мерење ИАП треба да буде рутина, како би се избегле нежељене последице овога стања. Значајно је да се што раније одреди прогноза и модалитет лечења АП. Рана процена тежине и континуирано праћење болесника са акутним панкреатитисом (АП) основни су предуслови за адекватно лечење. Абдоминална декомпресија је једини начин за третирање ACS, те је преко потребно одредити право време када јој треба приступити.

Интраабдоминална хипертензија (ИАХ) и абдоминални компартмент синдром (ACS) често су описивани код болесника са абдоминалном траумом, запаљенским процесима у абдомену (панкреатитиси), или после ургентних хируршких процедура у абдомену. Потребно је да се докаже значај и примена вредности ИАП у прогностичким и терапијским водичима, а нарочито у лечењу акутног панкреатитиса (АП), где има значајну клиничку примену. Повишен ИАП или интра-абдоминална хипертензија (ИАХ) је дефинисала Светска Асоцијација за абдоминални компартмент синдром (WSACS) као продужену или понављану патолошку елевацију ИАП изнад 12 mmHg. Абдоминални компартмент синдром (ACS) је дефинисан као продужена елевација ИАП-а изнад 20 mmHg у комбинацији са новонасталом развијеном органском дисфункцијом. Нормалне вредности ИАП-а крећу се око 6,5 mmHg, варирају током респираторног циклуса, а расту са повећањем индекса телесне масе. Градусни систем за ИАХ: степен I: ИАП 12–15 mmHg; степен II: ИАП 16–20 mmHg; степен III: ИАП 21–25 mmHg; и степен IV: ИАП > 25 mmHg. Интраабдоминални притисак ће се мерити индиректном трансвезикалном методом, преко уринарног катетера који је пласиран у мокраћну бешику.

Повишен притисак у трбушној дупљи код панкреатитиса може оштетити функцију плућа, срца, бубрега и јетре, изазивајући или погоршавајући органску дисфункцију. Он подразумева поред ИАП изнад 12 mmHg, присуство једног или више од следећих знакова клиничке манифестације: олигурија, повишен плућни притисак, хипоксија, смањење срчаног оутпут-а, хипотензија или ацидоза. Морбидитет и морталитет код ACS приписује се његовим ефектима на органске системе. Због овога, ACS има висок морталитет и поред третмана. Основни принципи лечења ACS су превенција, рано препознавање и правовремено реаговање адекватним процедурама, како конзервативним, тако агресивним, у смислу декомпресивне лапаротомије.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline" и "Cochrane database of systematic reviews" помоћу следећих кључних речи: "acute necrotizing pancreatitis", "intraabdominal pressure", "clinical outcome" утврђено је да до сада није спроведена студија у којој је процењиван значај интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са акутним панкреатитисом. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Др Бошка Милева у наслову "Утицај интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са тешком формом акутног панкреатитиса", представља резултат оригиналног научног рада на пољу истраживања у области истраживања патофизиологије акутног панкреатитиса и нових прогностичких параметара за преживљавање болесника од овог доста озбиљног патофизиолошког стања.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Др Бошко Милев, специјалиста опште хирургије, аутор је или коаутор више научних радова из области хирургије.

У прегледном чланку, који, практично представља теоретску основу и преглед литературе за израду ове докторске дисертације описан је абдоминални компартмент синдром, као стање удружено са високим морбидитетом и морталитетом, описане су нове дијагностичке и терапијске процедуре у овом изизетно сложеном клиничком ентитету. Такође су дате и смернице за побољшање укупног клиничког исхода. Ова студија објављена је у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl. 2010 Aug;67(8):674-80).

У студији која је ретроспективно обрадила хируршке захвате обављене на асиметричним женским дојкама на Војномедицинској академији у пшерииоду 2002-2009, било је обрађено 82 пацијенткиње старосне доби од 18-65 година које су оперисане у Клиници за пластичну и реконструкциону хирургију ВМА. Студија је показала да је хируршки третман суверена метода у третману овог урошеног ентитета. Ова студија је објављена у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl. 2010 Apr;67(4):313-20).

У трећој студији, циљ је био да одреди утицај утврђивање значаја серијског мерења вредности С-реактивног протеина (CRP) у серуму и матрикс металопротеиназе-9 (ММР-9), као маркера инфективних компликација код болесника са ресекцијом колоне и ректума. Обрађено је 150 болесника са овим клиничким ентитетом. Резултати ове студије су показали

да би мерење ових параметара било значајно за детекцију инфективних компликација, преваходно за препознавање дехисценције анастомозе. Ова студија је прихваћена за штампу у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl. 2015 DOI: 10.2298/VSP140723011K).

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

- Novaković M, Lukač M, Kozarski J, Nenad Stepić N, Djordjević B, Vulović D, Rajović M, **Milev B**, Milićević S. Principles of surgical treatment of congenital, developmental and acquired female breast asymmetries. Vojnosanit Pregl 2010; 67(4): 313–20.
- **Milev B**, Mirković D, Bezmarević M, Mišović S, Mitrović M, Jovanović M, Mirković Lj, Milev B, Radenković D. Vojnosanit Pregl 2010; 67(8): 674–80.
- Kostić Z, Panišić M, Mirković D, **Milev B**, Mijušković Z, Slavković D, Ignjatović M. Diagnostic value of serial measurement of C-reactive protein in the serum and matrix metalloproteinase-9 in the drainage fluid in the detection of infectious complications and anastomotic leakage in the patients with colorectal resection. Vojnosanit Pregl. 2015 DOI: 10.2298/VSP140723011K.

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Циљеви истраживања идентични су са одобреним у пријави тезе.

Докторска дисертација Др Бошка Милева написана је на 122 странице и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеве истраживања и хипотезе, Испитаници и методе, Резултате, Дискусију, Закључке и Литературу. Рад садржи 33 табела и 12 графикана, док је у поглављу "Литература" цитирано 185 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

Испитивањем је обухваћено укупно 80 болесника оба пола оболелих од акутног панкреатитиса. Стање свих болесника је праћено од почетка до краја лечења. Узорковање за испитивање се обављало по принципу „згодног“ узорка - уз задовољење свих критеријума за укључење у студију и непостојање ни једног искључујућег критеријума.

Критеријуми за укључивање болесника у студију су били: болесници са тешком формом акутног панкреатитиса: позитиван биохемијски синдром инфламације панкреаса и УЗ/ЦТ налаз који указује на едематозан панкреас, вредност интраабдоминалног притиска која је једнак или виши од 12 mmHg и постојање дисфункције најмање једног органског система

(плућна инсуфицијенција, бубрежна инсуфицијенција, шок, коагулопатија и др.), док су критеријуми за искључивање болесника из студије били: узраст испод 18 и изнад 80 година живота, раније хируршке интервенције због АП-а, анамнеза о постојању психијатријских поремећаја (психозе) и трудноћа

У уводном делу кандидат је веома опсежно, јасно и прецизно, користећи најсавременије литературне податке изложио савремена сазнања о комплексности проблема патофизиологије акутног панкреатитиса и нових прогностичких параметара за преживљавање болесника од овог доста озбиљног патофизиолошког стања.

У другом поглављу јасно су изложени циљеви истраживања као и конкретни задаци који су у складу са постављеним циљевима: одређивање граничне вредности и дужине трајања повишеног интраабдоминалног притиска при којима долази до развоја компартмент синдрома код болесника са акутним панкреатитисом; процена степена некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива у зависности од вредности интраабдоминалног притиска; процена степена некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива у зависности од постојања компартмент синдрома код болесника са акутним панкреатитисом; анализа утицаја вредности интраабдоминалног притиска, степена некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива, као и системских компликација акутног панкреатитиса (оштећења удаљених органа и органских система) на исход лечења акутног панкреатитиса; анализа предиктивне вредности Балтазаровог и Мортеловог скорa за процену исхода лечења акутног панкреатитиса.

Основна хипотеза истраживања је била да интраабдоминални притисак изнад 20 mmHg у континуираном трајању од три дана (72 часа) доводи до развоја компартмент синдрома код болесника са акутним панкреатитисом, постоји позитивна корелација између вредности интраабдоминалног притиска и степена некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива код особа са акутним панкреатитисом, болесници код којих је дошло до развоја компартмент синдрома имају већи степен некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива, повишене вредности интраабдоминалног притиска, тежи степен некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива, као и постојање системских компликација акутног панкреатитиса су повезани са лошијим исходом лечења акутног панкреатитиса, Мортелов скор има већу предиктивну вредност за процену исхода лечења акутног панкреатитиса у односу на Балтазаров скор

Материјал и методологија рада, подударни са наведеним у пријави дисертације, презентовани су на одговарајући начин и врло прецизно. Студијски узорак је чинило 80 болесника оба пола оболелих од акутног панкреатитиса. Стање свих болесника је праћено од почетка до краја лечења. Узорковање за испитивање се обављало по принципу „згодног“

узорка - уз задовољење свих критеријума за укључење у студију и непостојање ни једног искључујућег критеријума.

Критеријуми за укључивање болесника у студију су били: болесници са тешком формом акутног панкреатитиса: позитиван биохемијски синдром инфламације панкреаса и УЗ/ЦТ налаз који указује на едематозан панкреас, вредност интраабдоминалног притиска која је једнак или виши од 12 mmHg и постојање дисфункције најмање једног органског система (плућна инсуфицијенција, бубрежна инсуфицијенција, шок, коагулопатија и др.), док су критеријуми за искључивање болесника из студије били: узраст испод 18 и изнад 80 година живота, раније хируршке интервенције због АП-а, анамнеза о постојању психијатријских поремећаја (психозе) и трудноћа

Иницијално је спроведено: узимање анамнестичких података у складу са стандардизованим анамнестичким упитником, стандардизован физикални преглед и одређивање виталних знакова (општи преглед, преглед грудног коша и абдомена, одређивање артеријског крвног притиска, пулса, аксиларне и ректалне телесне температуре), биохемијске анализе крви и урина (Биохемијска лабораторија ВМА): комплетна крвна слика, електролитни статус, биохуморални синдром некрозе панкреаса: ниво амилаза у серуму, ниво амилаза у урину, АСТ, АЛТ, укупни билирубин, директни и индиректни билирубин, гасне анализе артеријске крви, затим визуализационе дијагностичке методе панкреаса (UZ абдомена и MSCT). MSCT прегледи су рађени на са пресецима и 3D реконструкцијама 1 мм. Преглед се ради нативно и са интравенским контрастом 80-120 ml. Пресеци се учине након 20 и 70 секунди од давања контраста или ангиографски преглед на 5, 10 и 20 секунди након давања контраста. Мерењем дензитета (густине) одређује се поље некрозе панкреасног ткива. У постојећим пољима некрозе присутни су дензитети ниских вредности од 20-50 HU.

Клиничка потврда ИАХ-а и АКС-а захтева мерење ИАП-а. Интраабдоминални притисак је мерен индиректном трансвезикалном методом. Поступак обухвата пуњење празне, дрениране мокраћне бешике са 25 ml физиолошког раствора и клемовање катетера одмах дистално од дела за аспирацију. Убацује се 16-то калибарска игла у део за аспирацију, која се везује за претварачки систем који мери притисак у бешици. Метод се показао као лак, брз и јефтин за извођење (1,36 cm H₂O = 1 mmHg) (4,5). На основу вредности ИАП пацијенти су били опредељени у две експерименталне групе: прву групу су чинили болесници са ИАП-ом од 12-20mmHg (60 болесника), а другу са ИАП-ом преко 20 mmHg (20 болесника).

Одређивање Мортеловог (модификованог CTSI) и Балтазаровог (CTSI) скорa

Након 12 сати су поново одређене биохемијске анализе крви и урина, стандардизован физикални преглед и одређени су витални знакови, као и интраабдоминалног притисак.

2. дан - 5. дан - Сваког дана је у 08:00 и 20:00 сати одређивано: стандардизован физикални преглед и одређивање виталних знакова, биохемијске анализе крви и урина: комплетна крвна слика, биохуморални синдром некрозе панкреаса: ниво амилаза у серуму, ниво амилаза у урину, AST, ALT, укупни билирубин, гасне анализе артеријске крви, одређивање интраабдоминалног притиска, праћење исхода болести

6. дан до краја хоспитализације - Сваког дана је у 08:00 и 20:00 сати одређивано: стандардизован физикални преглед и одређивање виталних знакова, биохемијске анализе крви и урина: комплетна крвна слика, биохуморални синдром некрозе панкреаса: ниво амилаза у серуму, ниво амилаза у урину, AST, ALT, укупни билирубин, гасне анализе артеријске крви, одређивање интраабдоминалног притиска, праћење исхода болести

Одређивање интраабдоминалног притиска је било рађено опционално, у случају погоршања физикалног стања пацијента и/или лабораторијских параметара.

Визуализационе дијагностичке методе панкреаса (UZ абдомена и MSCT) су рађене, у случају погоршања физикалног стања пацијента и/или лабораторијских параметара.

Подаци су систематизовани и обрађени помоћу софтверског пакета SPSS. У дисертацији су приказане мере дескриптивне статистике: аритметичка средина, стандардна девијација, медијана, квартили, фреквенце и проценти. Резултати су такође приказани табеларно и графички помоћу кружног, стубичастог и боксплот дијаграма. За поређење средњих вредности варијабли две популације коришћен је т-тест за независне узорке и Ман-Витнијев тест. За поређење средњих вредности варијабли више популација коришћена је анализа варијанси (ANOVA) и Крускал-Валисов тест. Повезаност категоријских варијабли је испитана помоћу хи-квадрат теста за табеле контингенције. Одређивање утицаја испитиваних варијабли на појаву тешког облика панкреатитиса вршено је помоћу униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије. Резултати су сматрани статистички значајним за вредности $p < 0.05$.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани са 33 табеле и 12 графикана. Показано је да је: најзаступљенији етиолошки фактор за настанак АП била холелитијаза (41,2%), а најређи узрок су били тумори панкреаса (1%); гранична вредност ИАП при којој постоји највећи проценат ризика за настанак ACS је 14,5 mm Hg; да је највећа вероватноћа појаве ACS постоји 6-ог дана трајања повишених вредности ИАП; на преживљавање болесника оболелих од АП утичу: вредност ИАП, старост болесника, трајање симптома, вредности скорова BISAP, APPACHE, SOFA, Мортел, CTSI Baltazar и MSCT (степен некрозе); проценат преживљавања болесника где је ИАП био мањи од 20 mmHg је 4

пута био већи у односу на болеснике где је ИАП био већи од 20 mmHg; ИАП, CTSI Baltazar и модификовани CTSI Mortel су предиктори за смртни исход; гранична вредност ИАП-а при којој настаје некроза је 15,5 mm Hg; градус ИАХ је у корелацији са степеном некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива; постоји директна корелација између вредности ИАП, CRP48, PCT48, Мортел, CTSI Baltazar скорова и степена некрозе; коришћењем резултата мултиваријантне бинарне логистичке регресије може да се формира модел који одређује ризик (у процентима) од смртог исхода за сваког испитаника.

У поглављу дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. У последњем пасусу поглавља кандидат износи предлоге у смислу даљих истраживања у овој области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација у наслову "Утицај интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са тешком формом акутног панкреатитиса" по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Најзаступљенији етиолошки фактор за настанак АП је била холелитијаза (41,2%), а најређи узрок су били тумори панкреаса (1%).
2. Гранична вредност ИАП при којој постоји највећи проценат ризика за настанак ACS је 14,5 mm Hg.
3. Највећа вероватноћа појаве ACS постоји 6-ог дана трајања повишених вредности ИАП.
4. На преживљавање болесника оболелих од АП утичу: вредност ИАП, старост болесника, трајање симптома, вредности скорова BISAP, APPACHE, SOFA, Мортел, CTSI Baltazar и MSCT (степен некрозе).

5. Процент преживљавања болесника где је ИАП био мањи од 20 mmHg је 4 пута био већи у односу на болеснике где је ИАП био већи од 20 mmHg
6. ИАП, CTSI Baltazar и модификовани CTSI Mortel су предиктори за смртни исход.
7. Гранична вредност ИАП-а при којој настаје некроза је 15,5 mm Hg.
8. Градус ИАХ је у корелацији са степеном некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива.
9. Постоји директна корелација између вредности ИАП, CRP48, PCT48, Мортел, CTSI Baltazar скорова и степена некрозе.
10. Коришћењем резултата мултиваријантне бинарне логистичке регресије може да се формира модел који одређује ризик (у процентима) од смртог исхода за сваког испитаника.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

На основу резултата ове студије планира се даље изучавање значаја интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са акутним панкреатитисом.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Преелиминарни резултати истраживања су публиковани до сада у часопису категорије M23, а планирано је и објављивање интегралне верзије резултата докторске дисертације у часописима међународног значаја.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Др Бошка Милева под насловом "Утицај интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са тешком формом акутног панкреатитиса" на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно замишљеној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне и недовољно проучаване и третиране проблематике.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата Др Бошка Милева, урађена под менторством Проф. др Дарка Мирковића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја изучавање значаја интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са акутним панкреатитисом

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом "Утицај интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са тешком формом акутног панкреатитиса" кандидата Др Бошка Милева буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Драган Чановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник,

2. Проф. др Миодраг Јефтић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан,

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

Крагујевац, 09. 06. 2015.