

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. ОДЛУКА НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ
НАУКА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 26.11.2014. године, одлуком број 01-12893/3-13 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Анализа фактора који доприносе смртном исходу акутних тровања**“ кандидата дипл. фарм. Весне Путић у следећем саставу:

1. **проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник;
2. **проф. др Мирјана Антуновић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија, члан;
3. **проф. др Јасмина Јовић Стошић**, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, Катедра за ургентну, клиничку и аналитичку токсикологију и фармакологију Војномедицинске академије у Београду, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата дипл. фарм. Весне Путић 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 дипл. фарм. Весне Путић под називом "Анализа фактора који доприносе смртном исходу акутних тровања" представља детаљно истраживање карактеристика отрованих особа и околности њиховог лечења које доприносе смртном исходу, са циљем да се идентификују фактори на које је могуће утицати превентивно или терапијски. Ова студија представља оригинално истраживање из области токсикологије и фармакоепидемиологије, и спроведена је у оквиру Националног центра за контролу тровања (Војномедицинска Академија, Београд). Значај спроведене докторске дисертације се огледа у указивању на најважније предикторе смртог исхода код све три групе тровања: одмакла старосна доб отрованих особа, присутни поремећаји свести, брз настанак респираторне инсуфицијенције, појава акутне бубрежне инсуфицијенције и примена метода респираторне потпоре.

Најчешћа тровања у нашој средини су управо она која су обухваћена овим истраживањем: тровања пестицидима, психотропним лековима и корозивима. Лечење тровања је у великој мери емпиријског карактера, јер због саме природе тог феномена је веома тешко спроводити контролисане клиничке студије и формирати водиче за лечење засноване на чврстим доказима. Отуда су опсервационе студије и прикази случајева драгоцени облици истраживања тровања, који могу да укажу на оптималне начине лечења и отклањања фактора ризика за смртни исход. Ова дисертација је указала да се смртни исходи могу избећи уколико се што раније и на оптималан начин примене мере отклањања отрова из гастроинтестиналног тракта код тровања психофармацама, а да је код свих узрока тровања критично рано препознавање попуштања бубрега и/или респираторне функције, и оптимална примена мера механичке вентилације и надокнаде бубрежне функције. Такође је дисертација указала на благотворно дејство интравенске примеле липидних емулзија код тровања отровима који се одликују великом липосолубилношћу.

Одређивање фактора који утичу на смртни исход најчешћих тровања може бити од користи приликом израде процедура и упутстава за лечење тровања у здравственим установама, што ће у крајњем довести до смањења смртности.

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

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем доступних биомедицинских база података „Medline“, „Embase“, „ScienceDirect“ и „Cochrane database of systematic reviews“ помоћу одговарајућих кључних речи „poisoning“, „risk factors“, „death outcome“ у комбинацији са „pesticides“, „psychotropic drugs“ или „cogrosives“ пронађено је 15, 11 и ниједна студија. Анализом пронађених студија утврђено је да до сада није спроведена свеобухватна студија са истим методолошким приступом у проучавању фактора ризика за смртни исход код тровања наведеним групама отрова.

На основу наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата дипл. фарм. Весне Путић, под називом „Анализа фактора који доприносе смртном исходу акутних тровања“, представља резултат оригиналног научног рада на пољу идентификације фактора ризика за смртни исход тровања пестицидима, психотропним лековима и корозивима.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Весна Путић је рођена 18.05.1962. год. у Београду. Фармацеутски факултет Универзитета у Београду, завршила је 1985. год. Након обављеног приправничког стажа и положеног стручног испита запослила се као фармацеут у Институту за фармацију ВМА 1986. године, где је била у том својству до 1993. године. Специјалистички испит из фармацеутске технологије је положила 1993. године на Војномедицинској Академији. Од 1993. до 2005. године радила је у својству Специјалисте фармацеутске технологије у

Институту за фармацију ВМА, Одељење за фармацевтску технологију. Од 2005. године ради као Начелник Лабораторије Одељења за фармацевтску технологију Института за фармацију ВМА. Од 1996. до 2000. године радила је и као Асистент за предмет фармацевтска технологија, ВМА.

Кандидат је аутор или коаутор 64 стручна или научна рада из области фармације.

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

1. **Putić V**, Jović-Stošić J. Intravenous fat emulsion in clinical practice: nutrient and antidote. *Vojnosanit Pregl* 2014; in press. doi 10.2298/VSP130429028P. **(M23)**
2. Jović-Stošić J, Gligić B, **Putić V**, Brajković G, Spasić R. Severe propranolol and ethanol overdose with wide complex tachycardia treated with intravenous lipid emulsion: A case report. *Clinical Toxicology* 2011; 49:426-430. **(M23)**
3. Mirković D, Antunović M, **Putić V**, Aleksić D. Stability investigation of total parenteral nutrition admixture prepared in a hospital pharmacy. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(4): 286-90. **(M23 3бода)**

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

Наслов докторске дисертације одговара спроведеним истраживањима. Циљеви и методологија истраживања идентични су са одобреним у пријави тезе.

Докторска дисертација дипл. фарм. Весне Путић „Анализа фактора који доприносе смртном исходу акутних тровања“ садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 89 табела и 6 графика, док је у поглављу „Литература“ цитирана 201 библиографска јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан и јасан начин изложио досадашња сазнања о тровањима пестицидима, психотропним лековима и корозивним супстанцама. За сваку групу отрова наведени су епидемиолошки подаци

(инциденција, старосна и полна структура отрованих особа), механизми тровања, најважније дијагностичке методе и принципи лечења. Посебно су изнети подаци који се односе на тровања припадника популације Републике Србије, који се лече у Националном центру за контролу тровања.

У другом делу докторске дисертације, јасно су изложени циљеви и хипотезе истраживања обухваћени овом тезом. Примарни циљ ове тезе је био утврђивање фактора који доприносе смртном исходу и процена њиховог релативног значаја, а на основу следећих постављених хипотеза: (1) варијабле изабране за праћење отрованих пацијената имају већу заступљеност у групи пацијената са смртним исходом у односу на пацијенте који су преживели тровање психотропним лековима; (2) варијабле изабране за праћење отрованих пацијената имају већу заступљеност у групи пацијената са смртним исходом у односу на пацијенте који су преживели тровање корозивним супстанцама; (3) варијабле изабране за праћење отрованих пацијената имају већу заступљеност у групи пацијената са смртним исходом у односу на пацијенте који су преживели тровање пестицидима.

Секундарни циљ тезе је био да се у оквиру анализе модалитета лечења интоксикација липосолубилним материјама, на основу описа случајева, процене позитивни ефекти и евентуална нежељена дејства интравенских емулзија масти, које представљају један од нових и недовољно проучених видова антидотске терапије..

Материјал и методологија рада су адекватно и прецизно формулисани и презентовани. Спроведено истраживање се састоји од три ретроспективне кохортне студије, спроведене у оквиру укупне популације отрованих особа (6620) лечених у Националном центру за контролу тровања од 2002. до 2006. године. У овом делу су прецизно наведени укључујући и искључујући критеријуми на основу којих су отроване особе укључиване у студију. Детаљно су описани метод формирања студијских група и избор студијских варијабли. За сваку од праћених варијабли прецизно је наведен начин њеног утврђивања или мерења. За статистичку обраду података коришћен је SPSS софтвер верзија 19.0, а ниво статистичке значајности је био постављен на $p \leq 0,05$.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама и графиконима. За кохорту пацијената отрованих психотропним лековима подаци су прикупљени од њих укупно 2313, од којих је 35 умрло. У кохорти отрованих

пестицидима било је 246 пацијената, од којих је умрло 26, а у кохорти отрованих корозивима 490 пацијената, од којих је умрло 88. У групи психотропних лекова доминирала су тровања са седативима, при чему врста лека није имала утицаја на исход тровања. Код тровања корозивима, доминирала су тровања сирћетном и хлороводоничном киселином, при чему су исходи били веома слични. У групи пестицида доминирала су тровања орѓанофосфатима. Уз помоћ одговарајуће статистичке обраде у дисертацији је показано да поремећаји свести, одмакла старосна доб и рано попуштање функције бубрега или респираторне функције представљају најзначајније факторе ризика за смртни исход код акутних тровања.

У поглављу Дискусија детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је сваки добијени резултат сумиран и приказан у светлу осталих резултата и резултата других студија. Наведена су и потенцијална објашњења добијених резултата са аспекта до сада познатих чињеница у вези лечења и прогнозе акутних тровања. Коментари добијених резултата су јасни, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата дипл. фарм. Весне Путић, под називом „Анализа фактора који доприносе смртном исходу акутних тровања“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Ова докторска дисертација је донела следеће научне резултате:

1. Тешка акутна тровања, која захтевају хоспитално лечење у Србији најчешће су проузрокована ингестијом психотропних лекова, корозивних супстанци или пестицида.
2. Дисертација је показала да корозивне материје најчешће доводе до леталног исхода (18%), следе пестициди (11%) и психотропни лекови (1,5%).
3. У оквиру ингестије психотропних лекова, доминирала су појединачна тровања седативима и комбиноване интоксикације различитим врстама психоактивних лекова. Врста лека није била од статистички значајног утицаја на исход тровања.

4. Када се ради о корозивима, идентификована су два најчешћа узрочника тровања, сирћетна и хлороводонична киселина. Статистичка анализа је указала да постоји подједнака шанса за смртни исход без обзира на корозивни агенс.
5. Анализа тровања пестицидима је указала да доминирају тровања инхибиторима холинестеразе од којих премине приближно половина болесника (44%), иако су доступни антидоти.
6. Старија животна доб се показала као високо статистички значајан фактор ризика за летални исход у тровањима свим посматраним групама узрочника.
7. Код тровања психотропним лековима, поремећај стања свести, респираторни поремећаји, абнормалности у ЕКГ-у, повишена телесна температура, неопходност примене механичке вентилације и кардиопулмонална реанимација повећавају ризик да се лечење неповољно заврши између 2 и 1830 пута.
8. Код тровања корозивним супстанцама, респираторни поремећаји, позитивни радиолошки налази, примењена механичка вентилација и кардиопулмонална реанимација представљају значајне предикторе исхода тровања, повећавајући ризик да се лечење неповољно заврши између 2 и 128 пута. Такође је уочено да су пацијенти подвргнути детоксикационом режиму применом дијализе, 8 пута чешће умирали. Оцена тежине тровања на самом пријему као „тешко“ је доводила 41 пут чешће до смртог исхода.
9. Код тровања пестицидима, поремећај стања свести, респираторни поремећаји, позитивни радиолошки налази, примена механичке вентилације и кардиопулмоналне реанимације представљају значајне предикторе смртог исхода, повећавајући ризик да се лечење неповољно заврши између 4 и 590 пута.
10. Код свих посматраних група агенаса поремећај реналне функције регистрован на самом пријему је представљо значајан рани предиктор смртог исхода.
11. Лаважа желуца се показала као терапијска процедура која значајно смањује ризик од леталног исхода у тровањима психотропним лековима, за разлику од тровања пестицидима у којим није уочен утицај на исход тровања.

12. Интравенске емулзије масти су примењене само у случајевима најтежих тровања, код којих конвенционална терапија није дала резултате. У таквим околностима, оне су показале изванредну ефикасност и добру подношљивост.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати спроведеног истраживања могу у великој мери допринети безбеднијој и ефикаснијој терапији акутних тровања, јер указују на предикторе смртог исхода на које се може утицати превентивно. Оптимална примена поступка испирања желуца код тровања психотропним лековима, рана примена метода надокнаде функције бубрега, оптимална примена вештачке вентилације и примена интравенских емулзија масти у случајевима најтежих тровања могу значајно допринети смањењу смртности. Указивањем на наведене факторе ризика ова дисертација је дала конкретну основу за израду процедура и клиничких путева за оптимално лечење акутних тровања.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати испитивања фактора ризика за настанак смртог исхода акутних тровања су публиковани као оригинално истраживање у часопису од међународног значаја са СЦИ листе, и презентовани на једном националном скупу, а планирано је да остали резултати буду презентовани на научним и стручним скуповима у форми усмене или постер презентације.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену завршене докторске дисертације кандидата дипл. фарм. Весне Путић под називом „Анализа фактора који доприносе смртном исходу акутних тровања“, оцењује да је истраживање у оквиру тезе утемељено на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација дипл. фарм. Весне Путић, урађена под менторством проф. др Ратомира Јелића, представља оригинални научни допринос у потпунијем сагледавању фактора ризика за смртни исход акутних тровања у испитиваној популацији.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторску дисертацију под називом „Анализа фактора који доприносе смртном исходу акутних тровања“ кандидата дипл. фарм. Весне Путић позитивно оцени и одобри њену јавну одбрану.

У Крагујевцу, 3.12.2014. године

КОМИСИЈА

проф. др Слободан Јанковић

редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник

проф. др Мирјана Антуновић,

ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија, члан

проф. др Јасмина Јовић Стошић

ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, Катедра за ургентну, клиничку и аналитичку токсикологију и фармакологију Војномедицинске академије у Београду, члан
