

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО: 30.11.2018			
Орг.јед.	Број	Датум	Својеручни
05	14392-1		

### 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-353/37 од 17.05.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Александра Гајића** под називом:

„Евалуација ефикасности различитих протокола хипербаричне оксигенације у  
лечењу улкуса дијабетичног стопала“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Бранко Ристић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
2. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;
3. **Проф. др Жарко Финдерле**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Љубљани за ужу научну област *Физиологија* (визитинг професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу), члан;

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Александар Гајић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

### 2.1. Кратка биографија кандидата

Александар Гајић је рођен 13.02.1968. године у Бањалуци, Босна и Херцеговина. У Бањалуци је завршио основну и Средњу медицинску школу, као и Медицински факултет 1995. године. Од јула 1993. до децембра 1997. године је радио у медицинском одељењу Међународног комитета Црваног крста у Бањалуци. У периоду од 1999. до 2005. године ради у Заводу за физикалну медицину и рехабилитацију „Др Мирослав Зотовић“ у Бањалуци. Специјалистички испит из ортопедије је положио 2004. године, а испит из усмерене специјализације баромедицине је положио 2011. године. Од 2005. године ради у Центру за хипербаричну медицину и третман хроничних рана. Течно говори енглески језик. Ожењен је и отац двоје дече.

### 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** “Евалуација ефикасности различитих протокола хипербаричне оксигенације у лечењу улкуса дијабетичног стопала“

**Предмет:** Испитивање ефикасности различитих начина примене хипербаричне оксигенације на успешност лечења улкуса дијабетичног стопала.

**Хипотезе:**

- Нема разлике у примени хипербаричне оксигенације при различитим амбијенталним притисцима и различитој временској дистрибуцији терапијских сеанси (два пута дневно или једном дневно);
- ХБО примењена двапут дневно при амбијенталном притиску од 2.0 АТА, ефикаснија је у зарастању улкуса дијабетесног стопала у односу на терапију ХБО примењену једном дневно при амбијенталном притиску од 2.5 АТА;
- Третман ХБО смањује број и интензитет компликација лечењу улкуса дијабетесног стопала;

- Примена ХБО повећава функционалну оспособљеност пацијената са улкусима дијабетесног стопала.

### 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Александар Гајић, је објавио рад у целини у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Gajić A.** Algoritam prevencije i liječenja dekubitusa. ActaMed Croatica. 2014; 68(Supl.1): 109-116. **M51**

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хипербарична оксигенација (ХБО) представља терапијску методу у којој пацијент удише 100% молекуларни кисеоник под притиском већим од оног на нивоу мора. Терапија се спроводи у специјализованим медицинским апаратима, хипербаричним коморама, а оне могу бити једномесне и вишемесне. Терапијски принцип хипербаричне оксигенације је отапање кисеоника у телесним течностима, пре свега у плазми, чиме се значајно повећава омер отопљеног кисеоника у односу на онај при удисању нормобаричног кисеоника. На овај начин ХБО повећава способност леукоцита за убијање бактерија. За неке анаеробне бактерије је бактерицидна те инхибира стварање токсина одређених анаероба, повећава флексибилност еритроцита, смањује едем ткива, чува интрацелуларни аденозин трифосфат, одржава оксигенацију ткива у одсуству хемоглобина, стимулише пролиферацију фибробласта, повећава стварање и одлагање колагена, потпомаже неоангиогенезу те зауставља пероксидацију липида.

Ишемија, сензорна неуропатија и инфекција су главни патогени фактори УДС.

Периферна неуропатија има главну улогу и заступљена је у преко 80 посто код пацијената оболелих од дијабетеса који имају улкусе на стопалу. У већини случајева, улцерације су последица губитка протективног сензибилитета, који узрокује да мале ране често прођу незапажене. У сваком случају, чини се да је најчешћи механизам прекомеран и понављан притисак које пацијент не осећа, на коштане проминенције стопала, као што су главице метатарзалних костију. Ово указује да су мере растерећења стопала обавезне у укупном третману улкуса дијабетесног стопала.

Исхемија је други главни узрок који доприноси настајању УДС. Обољења периферних крвних судова се у великој мери јавља код оболелих од дијабетеса, а доказано је да је патогени фактор у 60% оболелих од дијабетеса који имају незарастајуће улкусе на стопалу и у 46% оних који претрпе ампутацију екстремитета. Исхемија слаби локалну одбрану од инфекције јер смањује проток крви и снабдевање ткива кисеоником, нутритивним материјама и факторима раста. Транскутана оксиметрија (ТсрО<sub>2</sub>), а не смањење глежањско-надлактичног индекса (*Ankle Brachial Index* - ABI) , показало се као независни предиктор могућности зарастања улкуса, а ниво од 30 mmHg на амбијенталном ваздуху, као критична тачка у процени зарастања улкуса. Према томе, евалуација могућности реваскуларизације обавезна је за укупни третман УДС.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа испитивањима нових могућности лечења резистентних улкуса стопала особа са дијабетесом, имајући у виду значај дијабетеса у погледу морбидитета, као и улкуса стопала као компликације дијабетеса са потенцијално тешким последицама.

Главни циљ истраживања је да се покаже повољнији ефекат примене хипербаричне оксигенације (ХБО) двапут дневно при амбијенталном притиску од 2.0 АТА на ток и исход лечења пацијента са улкусима дијабетесног стопала у односу на примену ХБО једном дневно при амбијенталном притиску од 2.5 АТА. У складу са овим општим циљем постављени су и следећи специфични циљеви:

1. Указати на значај мерења микроциркулације у процени могућности провођења терапије хипербаричном оксигенацијом;
2. Утврдити утицај коморбидитета на ток, трајање и исход лечења улкуса дијабетесног стопала;
3. Одредити утицај евентуалних компликација током провођења ХБО на ток, трајање и исход лечења улкуса дијабетесног стопала;
4. Предложити протокол примене ХБО у лечењу улкуса дијабетесног стопала.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Инфекција је честа компликација коју потпомаже неуропатија и исхемија. Дијабетесне ране су полимикробне са високим степеном присуства анаеробних организама. Тежина инфекције може ићи од умерене, локализоване инфекције па до некротизирајућег процеса са фасцитисом који угрожава екстремитет. Поред ових разарајућих инфекција које често доводе до ампутација, показало се да је и захваћеност костију и зглобова фактор који успорава зарастање и касније доводи до ампутација, чак и када се исхемија коригује реваскуларизационим процедурама.

Критична и основна улога кисеоника у физиологији зарастања ране је добро документована. Преглед ефеката кисеоника на зарастање ране дали су Брагора (*Bracora*) и Шефилд (*Sheffield*). Хипоксија не само да може да наруши или заустави зарастање ране, већ може да значајно наруши и функцију леукоцита у убијању бактерија.

Многи фактори узрокују нарушавање оксигенације код дијабетесног стопала. Транскутана оксиметрија ( $T_{spO_2}$ ) код незарастајућих дијабетесних рана показује вредности далеко испод оних које се очекују за зарастање ране. Чак удисање 100% кисеоника није довољно подигло вредности ( $T_{spO_2}$ ). Хипербарична оксигенација може код неких оболелих од дијабетеса са хроничним ранама повећати вредности притиска кисеоника у ткивима. Посматрани су директни одговор и одговор током времена. Доказано је да пораст вредности парцијалног притиска кисеоника у ткивима који је условљен хипербаричном оксигенацијом може бити индикатор успеха у зарастању ране, чак и када су измерене ниске вредности на амбијенталном ваздуху и није приказан пораст вредности код удисања 100% нормобаричног кисеоника.

## 2.7. Методе истраживања

### 2.7.1. Врста студије

Проспективна клиничка рандомизована студија.

### 2.7.2. Популација која се истражује

Истраживање ће обухватити 120 пацијената оболелих од дијабетеса типа 1 или типа 2 са улкусом дијабетесног стопала, старости од 40 до 75 година, оба пола, а који су укључени у

терапију хроничне ране у Завода за физикалну медицину и рехабилитацију „Др Мирослав Зотовић“ у Бањалуци.

### 2.7.3. Узорковање

Пацијенти ће бити рандомизовани у две групе, а евалуиран ће бити одговор на различите дозе кисеоника :

1 ХБО група: 60 минута кисеоника под притиском, 2.5 АТА (250 kPa)

једна сесија дневно, уз стандардни третман улкуса, 5 дана у седмици, током 8 седмица. Током ХБО сеансе неће бити прекида за дисање ваздуха).

2 ХБО група: 60 минута кисеоника под притиском од 2.0 АТА (200 kPa),

две сесије дневно, 5 дана у седмици током 4 недеље, с тим да између две сеансе мора проћи најмање три сата. Наставља се стандардни третман улкуса. Током ХБО сеансе неће бити прекида за дисање ваздуха).

Пацијенти ће бити укључени у студију уколико испуњавају један од следећих критеријума:

1. Тип 1 или 2 дијабетеса, који је дијагностикован пре више од 2 године
2. Улкус на стопалу, класификација по Вагнеру (Wagner) степен 2 - 4, који постоји више од 12 седмица, с тим да ће обезбедити да у обе експерименталне групе буде подједнак број испитаника са степеном улкуса 2,3, и 4 по Вагнеру
3. Површина улкуса 0.25 – 2,5 cm<sup>2</sup>. Уколико постоји више улкуса на стопалу, у студији се прати само највећи улкус. Узимаће се у обзир само једно стопало.
4. Урађена одговарајућа процена могућности извођења хируршке реваскуларизације и не постоји (даља) могућност инвазивних процедура (ангиопластика , "by-pass"...).

Вагнерова (Wagner) класификација заснива се на дубини улкуса, степену инфекције и захваћености стопала гангреном и има шест степени:

Степен 0: стопало са високим ризиком од настанка улкуса, без отворених лезија

Степен 1: површински улкус

Степен 2: дубоки улкус до нивоа зглоба или тетиве, без инфекције или са благим целулитисом

Степен 3: дубока улцерација до разине зглоба или тетиве уз апсцес или остеомијелитис

Степен 4: локализована гангрена (прст, предњи део стопала)

Степен 5: гангрена целог стопала

Критеријуми за искључивање из студије :

1. Секундарни дијабетес;
2. Планирани васкуларни реконструктивни захват (васкуларна реконструкција урађена пре мање од 12 седмица) или ако је неопходна хитна ампутација;
3. Контраиндикације за ХБО:
  - Акутно респираторно обољење;
  - Спонтани пнеумоторакс у анамнези;
  - Акутна ОРЛ инфекција;
  - Неконтролисана/нестабелизована епилепсија;
  - Неконструисана/нестабилна хипертензија;
  - Нестабилна срчана инсуфицијенција;
  - Пацијент користи стероиде или хемотерапију;
  - Ренална инсуфицијенција (креатинин > 250  $\mu\text{mol/L}$  [2.8 mg/dL]) или пацијенти којима је потребна дијализа;
  - Пацијент који не може или не жели да долази на контролне прегледе у одређено време;
  - Етички критеријуми;
  - Трудноћа, деца испод 18 година, терминална фаза болести, итд.

#### **2.7.4. Варијабле које се мере у студији**

За све пацијенте ће се узимати подаци везани за године старости, дужину трајања дијабетеса, дужину трајања улкуса, коморбидитете и садашњу медикаментозну терапију.

Физикални преглед ће обухватити мерење крвног притиска, мерење гликемије и гликолизованог хемоглобина (HbA1c), мерење површине улкуса и карактеризацију улкуса, РТГ стопала, мерење транскутане оксиметрије (TspO<sub>2</sub>) и ласер-доплер флоуметрије (LDF) те мерење глежањско-надлактичног индекса (Ankle-Brachial Index - ABI).

Документовање и ревизија улкуса ће се вршити и фотографисањем дигиталним фотоапаратом са удаљености од 15 cm и уз обавезно постављање центиметарске траке уз улкус, како би се мерила величина улкуса. Такође ће се документовати и нежељени ефекти (велике ампутације, смрт пацијента, болест која се у међувремену појавила, нежељене промене постојеће болести) и контрола подношења ХБО.

Мерења ће се проводити пре почетка терапије, након двадесете терапије, на крају терапије те након месец дана од задње терапије.

#### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**

Прорачун укупног узорка је заснован на претходно публикованим резултатима. За прорачун се користио t-тест и одговарајући непараметарски тестови за везане узорке и између појединих мерења унутар обе групе посебно, једноструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма.

Узимајући у обзир резултате ове студије, укупан број испитаника је прорачунат на 53 за сваку групу. С обзиром на могућа одустајања пацијената у току студије, укупан број испитаника за сваку групу коригован је на 60.

#### **2.7.6. Статистичка обрада података**

Прикупљени подаци путем протокола ће се систематски уносити у посебно креирану истраживачку базу података на персоналном рачунару. За статистичку обраду података користиће се аналитичко-статистички пакет "SPSS for Windows 20". За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, биће коришћене методе дескриптивне статистике, графичко и табеларно приказивање. Дескриптивном статистиком ће се за поједине параметре одредити минимална и максимална вредност, медијана (*Median*), аритметичка средина (*Mean*), стандардна девијација (SD) и интервал поверења (CI). У зависности од расподеле, проверене уз помоћ *Kolmogorov-Smirnov* или *Shapiro-Wilk* теста, за анализу података користиће се одговарајући параметријски или непараметријски тестови. Статистички значајна разлика ће бити дефинисана за ниво значајности:  $\alpha=0,05$ .

Тестирање значајности статистичке разлике појединих обележја за једно мерење између група ће се обавити t-тестом или *Mann Whitney* тестом. Разлика између два



мерења биће анализирана упареним т-тестом, односно *Willcoxon*-овим тестом. За тестирање статистички значајне разлике за три или више поновљених мерења појединог параметра унутар група, у зависности од расподеле користиће се ANOVA или *Fridman*-ов тест, а за тестирање статистички значајне разлике за три или више узорака за једно мерење користиће се ANOVA или *Kruskal–Wallis*-ов тест. При испитивању да ли се два узорка значајно разликују у заступљености одређених модалитета неког атрибутивног обележја користиће се  $\chi^2$  тест. За фреквенције у табелама контигенције типа 2x2 вршиће се корекција према *Yatesu*, а уколико фреквенције буду мање од пет (5) користиће се *Fisher*-ов тест.

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да у групи пацијената који су имали хипербаричну оксигенацију двапут дневно време зарастања улкуса буде скраћено у односу на пацијенте који су терапију имали једном дневно. Уколико се утврди већа ефикасност једног од постављених протокола лечења улкуса дијабетесног стопала хипербаричном оксигенацијом, могли бисмо да предложимо протокол у лечењу улкуса дијабетесног стопала.

## 2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Испитивањем добијених резултата након проведене терапије ХБО, доказали бисмо значај транскутане оксиметрије ( $TcPo_2$ ) као предиктора могућности провођења ХБО и потенцијала за зарастање улкуса, чиме би помогли у разматрању могућности стандардизације ове дијагностичке методе.

С обзиром на добро познату медицинску и психо-социјалну комплексност лечења улкуса дијабетесног стопала и потенцијалне ампутације дела стопала или екстремитета, успешност хипербаричне оксигенације у лечењу може имати значајну друштвено-економску корист.

### 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже доц. др Александар Матић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија.

Доц. др Александар Матић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

#### 3.1 Компетентност ментора

Радови доц. др Александра Матића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Pesic G, Jeremic J, Nikolic T, Zivkovic V, Srejovic I, Vranic A, Bradic J, Ristic B, **Matic A**, Prodanovic N, Jakovljevic V. Interleukin-6 as possible early marker of stress response after femoral fracture. *Mol Cell Biochem.* 2017;430(1-2):191-9.
2. **Matić A**, Petrović Savić S, Ristić B, Stevanović VB, Devedžić G. Infrared assessment of knee instability in ACL deficient patients. *Int Orthop.* 2016;40(2):385-91.
3. Glišić M, Blagojević Z, Stevanović V, Ristić B, **Matić A**. Diagnosis and surgical treatment of the posterior knee instability. *Vojnosanit Pregl* 2018;75(3):281–9.
4. Filipović N, Isailović V, Nikolić D, Peulić A, Mijailović N, Petrović S, Cuković S, Vulović R, **Matić A**, Zdravković N, Devedžić G, Ristić B. Biomechanical Modeling of Knee for Specific Patients with Chronic Anterior Cruciate Ligament Injury. *ComSIS.* 2013;10(1):525-45.
5. Stepanović Z, Zivković M, Vulović S, Aćimović L, Ristić B, **Matić A**, Grujović Z. High, open wedge tibial osteotomy: finite element analysis of five internal fixation modalities. *Vojnosanit Pregl.* 2011;68(10):867-71.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортеком медицином

## 5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Бранко Ристић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
2. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;
3. **Проф. др Жарко Финдерле**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Љубљани за ужу научну област *Физиологија* (визитинг професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу), члан;

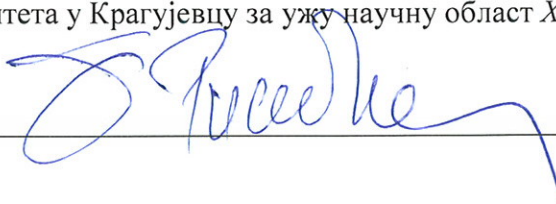
## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Александар Гајић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

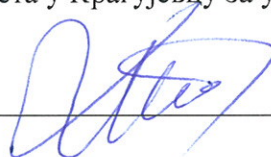
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Александра Гајића, под називом „Евалуација ефикасности различитих протокола хипербаричне оксигенације у лечењу улкуса дијабетичног стопала“ и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Проф. др Бранко Ристић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник

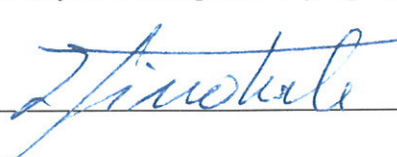


**Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан



Prof. Univ. ... med. ...  
...  
... log

**Проф. др Жарко Финдерле**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета  
у Љубљани за ужу научну област *Физиологија* (визитинг професор Факултета  
медицинских наука Универзитета у Крагујевцу), члан



У Крагујевцу, 29.05.2018. године