

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног Већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-2879/3-5 од 25.03.2015. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Драгана Бубања под називом:

"Значај статичког и динамичког модела мерења плантарног притиска у дијагностици дијабетесног стопала"

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. **Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан
3. **Проф. др Александра Јотић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

На основу увида у приложену документацију, комисија подноси Научно-Наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Биографија кандидата

Др Драгана Бубања је рођена 01.01.1972. године у Крагујевцу где је завршила и Медицински факултет 1998. године. Од 1998. до 1999. била је запослена на Медицинском факултету у Крагујевцу, а од 2000. године у КЦ Крагујевац-Интерна клиника. Специјализацију из интерне медицине завршила је 2003. на Медицинском факултету у Београду са одличним успехом, а звање субспецијалисте из области ендокринологије стекла је 2009. године на Медицинском факултету у Београду. Докторске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је 2005. а усмени докторски испит положила је 2010. године оценом 10. Члан је Српског лекарског друштва, европског удружења дијабетолога, америчког удружења ендокринолога, српског и европског тироидолошког удружења. Говори енглески језик и бави се добротворним радом.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: "Значај статичког и динамичког модела мерења плантарног притиска у дијагностици дијабетесног стопала"

Предмет: Овом судијом ће се извршити процена дијагностичких карактеристика тестова статичког и динамичког мерења оптерећења на стопалима код пацијената са дијабетес мелитусом и дијабетесним стопалом, као и поређење дијагностичких карактеристика тестова статичког и динамичког мерења плантарних притисака у односу на тест карактеристике монофиламентом код пацијената са дијабетес мелитусом и дијабетесним стопалом.

Хипотезе:

1. Постоје добре карактеристике тестова статичког и динамичког мерења плантарних притисака код пацијената са дијабетес мелитусом и дијабетесним стопалом.

2. Постоје значајно боље карактеристике теста статичког и динамичког мерења плантарних притисака у односу на карактеристике теста монофиламентом код пацијената са дијабетес мелитусом и дијабетесним стопалом.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је испунио услов за пријаву докторске тезе јер има објављен рад *in extenso* у часопису категорије М52, који се објављује на једном од два дејих светских језика, а у којем је први аутор.

Bubanja D, Đukić A, Jurišić-Skevin A, Grbović V, Saveljić I, Exarchos T, Filipović N. Static and dynamic measurement and computer simulation of diabetic mellitus foot biomechanics. JSSCM, 2014; 8 (1):64-74. (M52)

Кандидат има више публикованих радова у међународним и домаћим часописима.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Подаци из литературе показују да је 2011. године у свету са дијабетес мелитусом живело 366 милиона људи, а умрло 4,6 милиона особа. У Србији је 2010. године 630 000 особа имало дијабетес мелитус што је 8,6% становништва. Очекује се да ће у 2030. години у нашој земљи 10,2% популације оболети од ове болести. Међу особама које болују од дијабетес мелитуса, 15% током живота добије дијабетесну неуропатију са улкусом стопала, односно дијабетесно стопало. На основу скорашњих студија, годишња инциденца дијабетесне неуропатије са дијабетесним стопалом, креће се од 1-4,1%, а преваленца од 4 до 10%, што указује да доживотна инциденца може да буде и до 25%. Улкуси стопала код особа оболелих од дијабетес мелитуса представљају здравствени и економски проблем. Најозбиљнија и најскупља последица улкуса стопала је ампутација екстремитета која једесет до тридесет пута вероватнија код оболелих од дијабетес мелитуса него у општој популацији. Морталитет након ампутације креће се од 13-40% у првој години, а 35-65% у трећој години. Међутим, литературатурни подаци указују да постоје значајне разлике и контрадикторности и неслагања у ставовима везаним за дијагностику и терапију ове компликације дијабетес мелитуса.

2.5. Значај и циљистраживања

Дијабетесно стопало је хронична компликација дијабетес мелитуса која настаје услед структуралних и функционалних поремећаја стопала. Дијабетес мелитус данас у свету добија размере пандемије и узрок је 8 од 10 нетрауматских ампутација. Морталитет након ампутације креће се од 39-80% за 5 година, што је лошије него за већину малигних болести. Овом студијом ће се извршити поређење дијагностичких карактеристика тестова статичког и динамичког мерења плантарних притисака у односу на карактеристике теста монофиламентом код пацијената са дијабетес мелитусом и дијабетесним стопалом.

2.7. Методе истраживања

Студија ће бити спроведена као опсервациона студија пресека између студијске групе пацијената са дијабетесним стопалом и здравих добровољаца. Студија ће бити спроведена у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Крагујевац. Студију је одобрио Етички одбор Клиничког Центра Крагујевац.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Досадашња истраживања су имала за циљ проналажење адекватније дијагностике и начина превенције настанка дијабетесног стопала. Рано откривање тачака високог притиска на стопалима оболелих од дијабетес мелитуса довело је до усавршавања различитих система мерења плантарних притисака. Методе за мерење плантарних притисака могу се класификовати у један од два типа система мерења, а то су системи платформи и системи уложака. Платформе се користе како за статичко, тако и за динамичко мерење плантарних притисака. Методом платформи аутоматски се читава разлика плантарних притисака између десног и левог стопала, а при динамичком мерењу постоји могућност снимања притисака уз истовремено графичко бележење линија преношења силе током корака.

Повећани плантарни притисци резултују појавом манифестних патолошких промена на стопалу оболелог од дијабетес мелитуса. Према врсти ткива које је овим променама захваћено, дефинисано је пет клиничких стадијума дијабетесног стопала: (1) епидермо-дермалне промене, у нивоу коже; (2) промене на кожи и поткожном ткиву; (3) променена тетивама, зглобним везама и плантарним фасцијама; (4) промене на зглобовима и костима у различитим модалитетима запаљењског процеса; (5) промене са некротичном зоном, са јасном демаркацијом или запаљењском зоном. За сада најзаступљенија метода у дијагностици дијабетесне неуропатије и дијабетесног стопала јесте тест осећаја монофиламента.

Како до данас још увек не постоје литературни подаци о дијагностичким карактеристикама тестова статичког и динамичког модела мерења притисака код болесника са дијабетесним стопалом, значајно је да се код ових пацијената утврди евентуално постојање додатног дијагностичког доприноса мерења плантарних притисака, у односу на дијагностику тестом осећаја монофиламента.

ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

У истраживање ће бити укључени пацијенти са дијабетес мелитусом и дијабетесним стопалом, који ће представљати испитивану, студијску групу. У контролној групи налазиће се здрави добровољци. Пацијенти и здрави добровољци ће бити регрутовани у Клиничком Центру Крагујевац.

УЗОРКОВАЊЕ

У истраживање ће бити укључене особе:

1. оба пола,
2. старије од 18 година,
3. са индексом телесне масе мањим од 35kg/m^2 ,
4. са дијабетес мелитусом тип 1 (који траје дуже од 10 година) или тип 2 (који траје дуже од 6 месеци) и дијагнозом дијабетесне неуропатије и дијабетесног стопала (клинички стадијум од 1 до 4) које супотписале информисани пристанак пацијента и којима ју критеријуме за искључивање.

У истраживање неће бити укључени:

1. пацијенти са другим неуролошким обољењем од значаја за истраживање (цереброваскуларна обољења, демиелинизирајућа обољења нервног система, демиелинизирајући тумори централног нервног система),
2. пацијенти са ортопедским обољењима (преломи и деформитети кичменог стуба и стопала), као и пацијенти са реуматоидним артритисом и израженим деформитетом стопала,
3. пацијенти којима је урађена ампутација на једном или оба доња екстремитета,
4. пацијенти са поремећајем функције тироидне жлезде, хроничном бубрежно-инсуфицијенцијом (градус III или IV), обољењем јетре,
5. пацијенти на терапији бола опијатима или зависници од опијата или други психијатријски пацијенти са менталним поремећајима перцепције.

Контролну групу би сачињавали здрави добровољци (регрутовани у Клиничком Центру Крагујевац), који су потписали формулар информисаног пристанка.

ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У ИСТРАЖИВАЊУ

Клиничке тест варијабле које ће се мерити у истраживању су:

1. Скор теста монофиламентом – добија се сабирањем свих одговора, на оба стопала (када пацијент осети додир монофиламента). Укупни скор са креће у распону од 0-20, а критеријумска дијагностичка вредност за дијабетесну полинеуропатију је 0.
2. Клинички неуропатски скор (КНС) – добија се сабирањем одговора на питања: да ли има несигурност при ходу, неуропатски бол, парестезије или утрнулост доњих екстремитета. Негативан одговор се оцењује са 0, а позитиван одговор са 1. Скор од 1 до 4 позитиван је за дисталну сензорну неуропатију.
3. Квалитет вибрационог сензибилитета: 0-изгубљеносећај, 1-очуваносећај.

4. Варијабле из педографа: максимани притисак (kPa) у свакој од горе поменутих тачака, средњи притисак (kPa), интеграл притисак/време (kPa/min), време контакта (ms).
5. Клинички преглед и фотографије стопала-детекција клиничких ентитета на кожи који одговарају тачкама високог притиска (рагаде, клавуси, кератозе, улкуси). Статусна варијабла је група испитаника (пацијенти са дијабетесним стопалом / здрави добровољци), док је испитивани статус дијабетесно стопало. Остале варијабле које ће се мерити у истраживању су демографске варијабле, клиничке варијабле, као што су систолни и дијастолни артеријски притисак, срчана фреквенца пре и након Валсава маневра, број респирација у минути, телесна маса, телесна висина и индекс телесне масе (БМИ).

Поступци у истраживању

Сва мерења код сваког појединачног пацијента, обавиће се из само једне посете. Након евиденције општих демографских података, измериће се телесна маса, телесна висина, број респирација, срчана фреквенца, артеријски притисак, (мери се на обе руке и на доминантној руци се мери притисак током ортостатског теста), урадиће се Валсаватест. Након ових мерења направиће се фотографије босих стопала у два правца. Пацијенту ће потом бити урађен клиничкинеуропатски скор. Тојескорсимптома који се састоји од 4 питања која се постављају пацијенту, а односе се на симптоме болести и сваки потврдан одговор на питање оцењује се 1 бодом.

Затим ће се урадити тест монофиламентом, који се изводи са 5.07(10gr) монофиламентом. Најпре ће се тест монофиламентом демонстрирати на руци како би знао какав осет да очекује, затим ће се испитанику објаснити да са ДА одговори када осети притисак монофиламента на босонога стопала (лево и десно) током прегледа. Монофиламент током прегледа поставиће се под правим углом и повећаваће се притисак док монофиламент не дође у С положај и задржи се 1 секунду. Два пута ће се пацијент консултовати да ли осећа притисак – каже му се „први пут“ и „други пут“. Након овога, пацијент треба да се изјасни који пут је осетио притисак. Испитују се оба стопала и то у тачкама прве, треће и пете главе метатарзалне кости, плантарно - дистални део палца прста и у пределу пете-према направљеном дијаграму.

Потом ће бити урађен тест вибрационом виљушком. Користиће се звучна виљушка фреквенце 128 Hz која се доведе у фазу треперења и тада ће се стопало виљушке прислонити на коштану проминецију проксимално и дистално, на левој и десној страни, једног и другог стопала, када ће се оценити осећај вибрације. Резултати ће се забележити на скици стопала.

Затим ће на босим стопалима пацијенту бити измерени плантарни притисци системом платформе. Мерење притисака и расподеле силе током стајања и хода, вршиће се апаратом „FOOTWORK PRO“. Мерење се спроводи у реалном времену уз слику која се приказује на дисплеју рачунара и показује места максималног и просечног притиска (од 10 kPa до 1200 kPa), затим време контакта (ms) и интеграл притисак–време у kPa/min. Пацијент ће у усправном положају са погледом у равни очију и босим стопалима у ширини рамена, стајати на платформи у трајању од 30 секунди, када ће да започне статичко снимање притисака на стопалима. Спровешће се три узаступна мерења са паузом од око 5 секунди између сваког мерења и пацијент ће сваки пут сићи са плоче и поново од

око 5 секунди између сваког мерења и пацијент ће сваки пут сићи са плоче и поново заузимати почетни положај. За динамичко мерење, пацијент ће бити удаљен три корака од апарата (0,75-1,5m) и прво ће начинити корак левом ногом и корачањем ка подлози у трећем кораку треба да се ослони прво левим стопалом на подлогу. Апарат ће вршити мерење и онда када се мерење заврши. Затим ће пацијент прећи исти пут као и предходно, али ће тада кренути десном ногом и у трећем кораку, десним стопалом стаће на подлогу. Поступак ће се поновити још у два наврата-укупно три мерења.

Снага студије и величина узорка

Студијски узорак је прорачунат на основу резултата студије Valka и сарадника (Valk GD.etal. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice: reproducibility and validity of Semmes Weinstein monofilaments examination and clinical neurological examination. Muscle & Nerve, 1997;20:116–8.). У овој студији је „ROC“ (eng.receiver operating characteristic) процедуром утврђено да површина испод криве за критеријумску вредност скорa тестом монофиламентом > 0 , износи 0.77. Претпоставља се да би површина испод криве скорa који укључује и плантарне притиске била минимално за 0.1 већа у односу на површину испод криве скорa добијеног тестом монофиламентом, уз минималне коефицијенте ранг корелације и у оболелој и у здравој групи од 0.69. Имајући у виду наведено, за снагу студије 0.8, и алфа грешку од 0.05, на основу рачунарског програма за израчунавање „sample size“ код тестирања разлика између две површине испод криве, минимално потребан узорак је прорачунат на 59 испитаника по групи.

Статистичка обрада података

Сви подаци у истраживању биће описани одговарајућим дескриптивним статистичким методама. Пре описа скупа података за сваку варијаблу провериће се нормалност дистрибуције података Kolmogorov-Smirnov тестом сагласности. Варијабле које показују нормалну дистрибуцију статистички ће бити описане аритметичком средином са стандардном девијацијом. Варијабле које немају нормалан распоред приказаће се медијаном и инерквartilним рангом. За приказ вредности по категоријама номиналних варијабли користиће се фреквенце и проценти. Разлика у дистрибуцији учесталости између категорија анализираће се Хи-квадрат тестом. Дискриминациона моћ тест варијабли биће процењена „ROC“ процедуром. Утврђивање критеријумске „cut point“ вредности теста, сензитивности, специфичности, позитивне и негативне предиктивне вредности биће обављено прихватањем максималне вредности за Jaden-ов индекс. DeLong-овим методом биће урађена процена разлика између парова површина испод „ROC“ криве. Прихваћени ниво статистичке значајности биће 0.05. За обраду података користиће се статистички пакет за социјална истраживања „SPSS 18“ (Чикаго, Илиноис), док је за процену „sample size“ коришћен „MedCalc 11.2“ (Белгија).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекивани резултати ове студије показуће да се утврђивањем критеријумских вредности за плантарне притиске мерених статичким и динамичким моделом, може омогућити адекватнија рана дијагностика полинеуропатије, чиме ће се предупредити

настанак улкуса стопала, али и најтежих последица као што је ампутација стопала. Такође ће се студијом добити нови клинички тест са одговарајућим скором који ће представљати оцену комбинованих мерења плантарних притисака у различитим тачкама које представљају предилекциона места за настанак трофичких улцерација стопала. Добијени нови дијагностички тест имао би боље тест карактеристике од неуролошког теста монофиламентом, посебно у погледу специфичности, позитивне и негативне предиктивне вредности.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Задатаковестудије је да покаже да статичко и динамичко мерење плантарних притисака заједно са тестом монофиламентом, у односу само на тест монофиламентом, омогућава значајно бољу рану дијагностику полинеуропатије и дијабетесног стопала. Динамичким мерењем на педографу, тестирањем монофиламентом и вибрационом виљушком, са великом вероватноћом можемо одредити предилекционо место за настанак трофичког улкуса и предупредити настанак дијабетесног стопала.

2.10. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже **проф. др Зорицу Јовановић**, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Интерна медицина, ендокринологија

2.12. Научна област чланова Комисије

1. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. **Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан
3. **Проф. др Александра Јотић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

Закључак и предлог Комисије

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Др Драгане Бубање, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације. 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 упореди статички и динамички модел детекције тачака високог притиска на стопалима оболелих од шећерне болести и да тиме омогући превенцију и рану детекцију дијабетесних улкуса стопала.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза Др Драгане Бубање бити од великог научног и практичног значаја у смислу увођења детекције тачака високог притиска стопала оболелих од дијабетеса у рутинску клиничку праксу, те тиме и адекватну превенцију и лечење дијабетесног стопала. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Драгане Бубање под називом "**Значај статичког и динамичког модела мерења плантарног притиска у дијагностици дијабетесног стопала**" и одобри њену израду.

Чланови Комисије:

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

2. **Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

3. **Проф. др Александра Јотић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

Крагујевац,
29.04.2015. године