

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-268/45 од 13.04.2016. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др Марка Спасића**, под називом:

„Анализа фактора повезаних са настанком компликација и/или смртог исхода код пацијената са акутним панкреатитисом”

Чланови комисије су:

- 1. Доц. др Драгче Радовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник
- 2. Проф. др Јасна Јевђић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
- 3. Проф. др Жељко Лаушевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

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

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **др Марко Спасић** испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Марко Спасић је рођен 08.08.1980. године у Крагујевцу. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписао је 1999. године. Дипломирао је 2006. године са просечном оценом 8.92. У школској 2004./2005. години учествовао је у размени студената и провео један семестар пете године студија на Факултету за Медицину и Хирургију, Универзитета у Удинама, Италија. Након обављеног приправничког стажа положио је стручни испит за доктора медицине у фебруару 2007. године. Био је запослен у средњој Медицинској школи у Крагујевцу током школске 2006/2007 године на радном месту професора стручних предмета. Током 2007. године радио је у странијој фармацеутској компанији на радном месту стручног сарадника за медицински маркетинг. У школској 2007./2008. години био је ангажован на Медицинском факултету у Крагујевцу као инструктор практичне наставе на Катедри за физиологију. Од фебруара 2008. године запослен је на Клиници за хирургију Клиничког центра у Крагујевцу. У јулу 2015. године положио је специјалистички испит са одличним успехом и стекао звање специјалиста опште хирургије. Докторске

академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписао је 2006. године, смер Клиничка и експериментална хирургија. Усмени докторски испит је положио у октобру 2009. године са оценом 10. Школске 2011./2012. је изабран за сарадника у настави на предмету Хирургија. Школске 2013/2014. године је изабран за истраживача сарадника за ужу научну област Хирургија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Учесник је бројних континуираних едукација из области ургентне медицине и хирургије. Учесник је пројекта Министарства просвете и науке као и јуниор пројеката на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. У фебруару 2015. године је провео месец дана стручног усавршавања из абдоминалне хирургије на Клиници за општу и абдоминалну хирургију, Универзитетског медицинског центра „Georg August“ у Гетингену, Немачка. Члан је Хируршке секције Српског лекарског друштва. Говори енглески и италијански језик.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Анализа фактора повезаних са настанком компликација и/или смртог исхода код пацијената са акутним панкреатитисом”

Предмет: Ова студија ће се бавити утврђивањем значајних фактора који доприносе или су повезани са настанком компликација у виду некрозе, инфекције некрозе и псеудоцисте панкреаса и/или смртог исхода код пацијената са акутним панкреатитисом, одређивањем прогностичког значаја појединих фактора и комбинације одређених фактора као и утврђивањем мера за превенцију настанка наведених компликација.

Хипотезе:

1. Ниво интерлеукина 6 у серуму првог и трећег дана од почетка болести је повезан са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
2. Ниво интерлеукина 8 у серуму првог и трећег дана од почетка болести је повезан са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
3. Ниво интерлеукина 10 у серуму првог и трећег дана од почетка болести је повезан са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
4. Ниво епидермалног фактора раста (EGF) у серуму првог и трећег дана од почетка болести је повезан са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
5. Ниво фактор некрозе тумора-алфа (TNF- α) у серуму првог и трећег дана од почетка болести је повезан са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
6. Примена појединих врста нестероидних анти-инфламаторних лекова на пријему у интензивну негу је повезана са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;

7. Примена појединих лекова на пријему у интензивну негу је повезана са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
8. Профилактичка примена антибиотика је повезана са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
9. Вредност појединих скорова за предвиђање тежине и исхода акутног панкреатитиса (RANSON, BISAP, APACHE II, SOFA) је повезана са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
10. Врста примењене исхране је повезана са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;

2.3 Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у научном часопису међународног значаја категорије M23 у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе.

Spasić M, Radovanović D, Čanović D, Azanjac G, Đurđević P and Mitrović S. Combined lymphangioma and hemangioma of the spleen in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome: Report of a case. *Srp Arh za cel lek* 2012; 140(11-12): 777-781

2.4 Преглед стања у подручју истраживања

Акутни панкреатитис је инфламаторно обољење панкреаса са различитом клиничком презентацијом која се креће од лаке до тешке форме болести. То је једно од хируршких обољења које је повезано са високим ризиком за настанак компликација као и са високом стопом смртог исхода у случају испољавања тешких облика болести. Доминантан патохистолошки супстрат у овој болести је акутна инфламација панкреаса која обично није праћена фиброзом. Лака форма се манифестује само интерстицијалним едемом, а болест се може компликовати настанком некрозе панкреаса, инфекцијом некрозе и стварањем псеудоцисте. Учесталост панкреасне некрозе се креће од 4 до 15%, при чему оптималан третман пацијената може два до три пута смањити стопу компликација ове болести. Присуство бактерија у фокусу или дифузно у интра и екстра панкреатичном ткиву се према оригиналним Атланта критеријумима дефинише као инфекција панкреасне некрозе. Механизам настанка инфекције панкреасне некрозе још увек није у потпуности истражен и њена учесталост обично не прелази 10%. Морталитет код акутног панкреатитиса зависи од тежине болести и креће се мање од 1% код лаке форме до 10-30% код тешке форме болести.

До сада је утврђен велики број фактора који доприносе или су само повезани са настанком компликација и/или смртог исхода код акутног панкреатитиса: старија животна доб, индекс телесне масе (ВМИ), плеурална ефузија или плућни инфилтрати на пријему, знаци инсуфицијенције органа на пријему, стање хемодинамике (фреквенција срца, артеријски притисак), оксигенација пацијента (фреквенција дисања, парцијални притисак кисеоника, брзина допремања кисеоника), основне лабораторијске анализе (хематокрит, број леукоцита, гликемија, уреа, креатинин, трансaminaзе јетре, лактатна дехидрогеназа, јонограм, рН крви и др.), телесна температура, претходна операција, налаз на компјутеризованој томографији или нуклеарној магнетној резонанцији, С-

реактивни протеин, прокалцитонин, интерлеукин 6, интерлеукин 8. С обзиром на то да 15-20% од укупног броја оболелих развија тешку форму болести, поставља се питање могућности што раније тачне процене тежине обољења и прогнозе, у циљу предвиђања развоја тешких компликација, како локалних тако и системских, као и настанка смртог исхода.

Иако је до сада доста рађено на факторима који су повезани са настанком компликација и/или смртог исхода код акутног панкреатитиса, многи потенцијални фактори још нису или су недовољно изучавани у досадашњим студијама: интерлеукин 10, епидермални фактор раста (EGF), фактор некрозе тумора-алфа (TNF- α), квалитативни и квантитативни дисбаланс гранулоцита, моноклеара или појединих врста лимфоцита у току ове болести, врста профилактичке антибиотске терапије, примена лекова пре појаве панкреатитиса, врсте и дозе лекова примењене за лечење акутног панкреатитиса, врста исхране примењена током лечења акутног панкреатитиса, и др.

Такође, недовољно је изучаван утицај различитих комбинација прогностичких фактора, као и фактора повезаних са настанком панкреасних псеудоциста. Псеудоциста панкреаса је најчешћа компликација акутног панкреатитиса и неопходно је између четири и шест недеља да би се она формирала. Учесталост настанка псеудоцисте је око 35%, а најчешћа локализација је у глави панкреаса, око 65% и за њен настанак је до сада показана само веза са порастом алкалне фосфатазе у серуму изнад двоструке нормалне вредности.

2.5. Значај и циљ истраживања

Циљеви. Циљ ове студије је да испита факторе за које постоје опречни литературни подаци о повезаности са настанком компликација и повећаном смртношћу код пацијената са акутним панкреатитисом, као и да истражи оне факторе који у претходним студијама нису или су недовољно били испитивани.

Значај. Значај ове студије је у утврђивању значајних фактора који доприносе или су повезани са настанком компликација у виду некрозе, инфекције некрозе и псеудоцисте панкреаса и/или смртог исхода код пацијената са акутним панкреатитисом, одређивању прогностичког значаја појединих фактора и комбинације одређених фактора као и утврђивању мера за превенцију настанка наведених компликација. Резултати ове студије би допринели стварању услова за боље прилагођавање терапије потребама пацијената са акутним панкреатитисом како би се настанак компликација и смртност код ових пацијената превенирали и свели на минимум.

2.6 Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Акутни панкреатитис (АП) је једно од хируршких обољења са високим ризиком за настанак компликација и са високом стопом смртог исхода. До сада објављени радови и клиничке студије показују да велики број фактора, како клиничких тако и лабораторијских, могу бити поуздани прогностички фактори за ток и исход акутног панкреатитиса. Неки фактори доприносе или су само повезани са настанком компликација. Ланкиш и сарадници (*Lankisch PG et al. Pancreas. 1996;13:344–349*) показују да клинички подаци као што су узраст (старост преко 55 година) и етиологија

акутног панкреатитиса могу бити значајни фактори за настанак компликација. У извештају консензус конференције о акутном панкреатитису у Санторинију (*Dervenis C. JOP. 2000;1(4):178-82*) се наводи да гојазност може бити фактор који доприноси тежини болести (индекс телесне масе преко 30). Ал Мофлех (*Al Mofleh IA. World J Gastroenterol. 2008; 14(5): 675-84*) и сарадници су описали да су лабораторијски маркери као што су хематокрит, уреа и креатинин корисни као рани предиктори тежине акутног панкреатитиса у првих 24 сата. Пораст алкалне фосфатазе у серуму изнад двоструке нормалне вредности, на основу до сада објављених радова, се доводи у везу једино са настанком псеудоцисте панкреаса (*Diculescu M et al. Rom J Gastroenterol 2005; 14(2): 129-34*). Група гастроентеролога са Тајланда (*Pongprasobchai S et al. Pancreas. 2010;39(8):1226-30*) је доказала да се комбинацијом два фактора (вредности седиментације еритроцита и Ц - реактивног протеина) у првих 24 сата може прецизно предвидети тежина АП. У радовима Фросарда, Дигалакиса и Ментуле (*Frossard JL et al. Am J Respir Crit Care med 2001;164:162-170, Digalakis MK et al. HPB Surgery 2009; 1-5, Mentula P et al. Br J Surg 2005; 92:68-75*) описује се значај ИЛ-6 и ИЛ-8 у прогнози тока и исхода АП. ИЛ-6 се ослобађа из макрофага у реакцији на повреду ткива и одговоран је за синтезу протеина акутне фазе запаљења (међу којима и CRP - а). У првих 24 сата од пријема значајно корелише са тежином клиничке слике и смртним исходом. Највећи пораст ИЛ-6 дешава се у првих 24 сата од пријема у болницу, за разлику од CRP-а чија концентрација расте касније, између 24 и 48 сати. ИЛ-8, хемокин за неутрофиле ка месту запаљења расте код пацијената са тешком формом панкреатитиса. Концентрације ИЛ-8 у плазми оболелих у позитивној су корелацији са тежином АП. Када се одређују у првих 24 сата, ИЛ-8 као и поменути ИЛ-6, представљају много боље маркере у поређењу са CRP-ом за одређивање тежине АП. Међутим, мање је истражен значај интерлеукина ИЛ-10 и епидермалног фактора раста (EGF) као раних предиктора тока и исхода болести. Интересантно је да су концентрације ИЛ-10, цитокина који инхибира ослобађање проинфламаторних интерлеукина из макрофага, ниже у плазми пацијената који болују од тежих форми АП, што је описао Пецили са сарадницима (*Pezzilli R et al. Digestive Disease and Sciences. 1997; 42:1469-1472*). Ово је потврђено и експерименталним студијама са кноок-оут мишевима за ИЛ-10 (ИЛ-10 $-/-$) где је уочено да кноок-оут мишеви развијају тежу форму панкреатитиса у односу на дивље сојеве. Бројне експерименталне студије су показале да терапија са ИЛ-10 смањује компликације, а самим тим и појаву тежих форми АП (*Van Laethem JL et al. Gut 1998; 43:408-413*). Епидермални фактор раста (EGF) припада фамилији чији рецептори тирозин киназе (EGFR, HER1, ErbB) се налазе на ванћелијском делу лиганда, протеина ћелијске мембране. Сматра се да се EGF везује за епителне ћелије панкреасних ацинуса животиња и тако спречава септичне компликације у току АП (*Papachristou GI et al. Dig Dis Sci. 2010;55(9):2676-80, Liu Q et al. J Surg Res. 1997;69(1):171-7.*). На животињским моделима показана је његова протективна улога у смислу смањења интестиналне пропустљивости и бактеријске транслокације у АП изазваног тоталном парентералном исхраном (*Chen D et al. Chin Med Sci J 2001;16(1):46-48*) или у виду смањења панкреасних промена (некрозе, леукоцитне инфилтрације и едема) у АП изазваним исхемијским или хемијским (церулеином) оштећењем панкреаса (*Tomaszewska R et al. J Physiol Pharmacol 2002;53(2):183-198, Warzecha Z et al. Digestion. 1999;60(4):314-23*). Серумске концентрације EGF смањене су код оболелих од АП у поређењу са контролама, посебно код болесника са озбиљном формом АП (*Papachristou GI et al. Dig Dis Sci.*

2010;55(9):2676-80). Фамилија TNF обухвата групу од, до сада идентификованих 19 цитокина, међу којима су најважнији TNF- α (кахектин) и TNF - β (лимфотоксин). Оба су укључена у изазивање апоптозе различитих типова ћелија, укључујући и туморске. TNF- α секретују моноцити у форми прохормона са необично дугом и атипичном секвенцом која подлеже протеолизи. Он делује и као пироген, директно на терморегулаторни центар или индукцијом синтезе IL-1. IL-10 инхибише секрецију TNF- β . Многе студије су показале да повећање TNF- α у серуму настаје у току првог дана АП, али да се његов ниво врло брзо враћа у референтне границе услед секреције антагониста (као IL-1 рецепторски антагониста) или солубилних форми овог цитокина (sTNF- α), који му блокирају дејство. Услед брзог клиренса, серумске концентрације TNF- α сматра се да нису бољи маркер раних догађаја у АП у поређењу са IL-6, а верује се да се не може користити за разликовање озбиљног у односу на АП благог тока (*Al Mofleh IA. World J Gastroenterol. 2008;14(5):675-84.*). Мирковић Д. са сарадницима (*Jugoslav Med Biochem 2005;24(4):253-257*) као и Бривет са сарадницима (*Brivet FG et al. Crit Care Med 1999;27(4):749-755*) описали су да су повећане вредности TNF- α индикатор бољег преживљавања, иако клиничка слика може бити тешка.

2.7 Методе истраживања

2.7.1 Врста студије. Планирана је клиничка опсервациона, ретроспективна кохортна студија са „усађеном“ студијом типа „случај-контрола“. Сходно опсервираним циљевима и дефинисаним хипотезама истраживања, спровешће се неколико поступака „усађивања“ студије „случај-контрола“ у праћену кохорту испитаника. Студијска документација је одобрена од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац, број одлуке 01-9024 од 01.септембра 2011. године. Сви релевантни подаци биће прикупљени детаљним прегледом и анализом од стране поменутог Етичког одбора одобрене „тест листе“, у коју су током проспективног праћења, а у оквиру Макропројекта имплементираног 2011. године у сарадњи Факултета медицинских наука и Клиничког центра у Крагујевцу, за сваког пацијента уношени његови социодемографски, клинички, лабораторијски и други дијагностички параметри, као и подаци о начину његовог лечења и здравственим исходима током хоспитализације због акутног панкреатитиса.

2.7.2 Популација која се истражује. Студијску популацију, тј. ретроспективну кохорту испитаника чиниће пацијенти који су у периоду од нешто више од 3 године, од октобра 2011. године до децембра 2014. године, лечени због акутног панкреатитиса у Јединици интензивне неге, Ургентном центру и Клиници за општу и грудну хирургију Клиничког центра у Крагујевцу. На основу опсервираних исхода, тј. компликација, односно смртног исхода због акутног панкреатитиса, у сваком од поступака „усађивања“ испитаници ће бити подељени у две групе:

Случајеви ће бити пацијенти оболели од акутног панкреатитиса са некрозом панкреаса, са инфекцијом некрозе панкреаса, са псеудоцистом панкреаса, односно пацијенти код којих је дошло до смртног исхода.

Контроле ће бити пацијенти са акутним панкреатитисом код којих није дошло до настанка неке од наведених локалних компликација болести, односно код којих није дошло до смртног исхода. За сваког од „случаја“ биће изабрана најмање по једна „контрола“, која је усклађена са „случајем“ по старости и полу.

Критеријуми за укључивање: пацијенти старији од 18 година са утврђеном дијагнозом акутног панкреатитиса, хоспитализовани у интензивној нези. Дијагноза акутног панкреатитиса се утврђује на основу присуства најмање два од следећа три параметара: присуство бола у трбуху појасног типа кога пацијенти најчешће описују као „стегање каишем“, затим троструко повећане вредности амилаза и/или липаза у серуму, и присуство карактеристичних промена за акутни панкреатитис верификованих ултразвуком или компјутеризованом томографијом.

Искључујући критеријуми: пацијенти са постоперативним акутним панкреатитисом, пацијенти млађи од 18 година, труднице и пацијенти преведени из других установа у Јединицу интензивне неге или Ургентни центар КЦ-а Крагујевац касније од 48 сати од почетка болести, као и пацијенти са некомплетним релевантним подацима у „тест листи“.

2.7.3 Узорковање. Сви пацијенти укључени у ову ретроспективну кохорту првобитно су проспективно праћени током комплетне хоспитализације у опсервираном студијском периоду. Сви испитаници су претходно дали добровољни писани пристанак за учешће у студији. Из студијске популације ће као случајеви бити изабрани сви пацијенти који су у опсервираном студијском периоду (октобар 2011. године - децембар 2014. године) лечени због акутног панкреатитиса у Јединици интензивне неге, Ургентном центру и Клиници за општу и грудну хирургију Клиничког центра у Крагујевцу и код којих је дошло до некрозе панкреаса, инфекције некрозе, формирања псеудоцисте панкреаса или је наступио смртни исход. У циљу дефинисања тежине и тока болести, у овој студији је коришћена оригинална Атланта класификација за акути панкреатитис из 1992. године, с обзиром на то да је студија започела пре последње ревизије ових критеријума која је донета 2012. године. Тежина акутног панкреатитиса је дефинисана у складу са критеријумима који се односе на развој отказивања органа и/или присуство локалних компликација као што су некроза панкреаса, инфекција некрозе или псеудоциста панкреаса, као и на инцијални RANSON скор 3 и више и/или APACHE II скор 8 и више. Отказивање органа и системске компликације су дијагностиковани уколико су настали током првих седам дана од почетка болести, и трајали су више од 48 сати, уз присутан бар један од следећих параметара: хиповолемијски шок (сistolни крвни притисак < 90 mmHg након надокнаде изгубљене течности), респираторна инсуфицијенција ($PaO_2 < 8$ kPa), бубрежна инсуфицијенција (ниво креатинина у крви > 177 μ mol/ml (2 mg/dl)), дисеминована интраваскуларна коагулација или гастроинтестинално крварење (> 500 ml/24h). За сваког од „случајева“ ће из преосталих чланова студијске популације бити изабрани пацијенти истог пола и сличне старости (± 1 година). Од изабраних пацијената истог пола и сличне старости биће случајно изабрана најмање једна контрола коришћењем random between функције Microsoft Excel-a.

2.7.4 Варијабле које се мере у студији:

- Значајна комедикација у последњих годину дана – наводе се хронична терапија, врста лека, доза, трајање терапије - утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети анкетирањем и на основу историје болести пацијента
- Коришћење антибиотика код куће у последњих месец дана – утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети анкетирањем пацијента

- Коришћење кортикостероида или других имуносупресива (укључујући и цитостатике) у последњих месец дана – утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети анкетирањем пацијента
- Хоспитално лечење у последња 3 месеца дуже од 2 дана - утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети анкетирањем пацијента
- Операција или друга инвазивна дијагностичка/терапијска процедура у последња 3 месеца - утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети анкетирањем и на основу историје болести пацијента
- Врста интравенског катетера (централни или периферни) и дужина коришћења – утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Профилактичка примена антибиотика од пријема пацијента – утврђују се врста и доза антибиотика, пут примене и дужина примене, увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Примена нестероидних антиинфламаторних лекова (NSAIL) – утврђују се врста и доза NSAIL-а, пут примене и дужина примене, увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Примена осталих лекова – утврђују се врста и доза осталих лекова, пут примене и дужина примене, увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Исхрана пацијента (врста исхране, врста раствора, начин примене, доза и дужина примене) – утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Вештачка вентилација пацијента (постојање, врста и дужина примене) – утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Ниво интерлеукина 6 – измерен је из серума оболелих од акутног панкреатитиса првог и трећег дана после пријема ELISA методом коришћењем комерцијалних китова по упутству произвођача
- Ниво интерлеукина 8 – измерен је из серума оболелих од акутног панкреатитиса првог и трећег дана после пријема ELISA методом коришћењем комерцијалних китова по упутству произвођача
- Ниво интерлеукина 10 – измерен је из серума оболелих од акутног панкреатитиса првог и трећег дана после пријема ELISA методом коришћењем комерцијалних китова по упутству произвођача
- Ниво епидермалног фактора раста (EGF) - измерен је из серума оболелих од акутног панкреатитиса првог и трећег дана после пријема ELISA методом коришћењем комерцијалних китова по упутству произвођача
- Ниво фактор некрозе тумора-алфа (TNF- α) - измерен је из серума оболелих од акутног панкреатитиса првог и трећег дана после пријема ELISA методом коришћењем комерцијалних китова по упутству произвођача
- Некроза панкреаса – утврђује се компјутеризованом томографијом са контрастом или нуклеарном магнетном резонанцом увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Инфекција некрозе – утврђује се присуством мехурића гаса на прегледу компјутеризованом томографијом увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента

- Псеудоциста панкреаса – утврђује се компјутеризованом томографијом увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Смртни исход – утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу потврде о смрти из историји болести пацијента
- Тежина акутног панкреатитиса - одређује се према Атланта критеријумима из 1992. године увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Синдром системског инфламаторног одговора (SIRS) – утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Мултиорганска дисфункција - постојање и тежина, одређује се на основу вредности SOFA и модификованог MOD скорa увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Процена тежине болести на основу налаза компјутеризоване томографије - утврђена је скором по Балтазару најраније 72 сата од пријема у интензивну негу увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Вредности виталних параметара (артеријски крвни притисак, срчана и респираторна фреквенца, сатурација крви кисеоником, телесна температура), као и централни венски притисак, односно Глазгов кома скор - утврђују се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Вредности рутинских хематолошких тестова (седиментација еритроцита, хематокрит, број еритроцита, леукоцита, тромбоцита, леукоцитарна формула, МСНС, МСН и МСВ) – утврђују се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Вредности рутинских биохемијских тестова (гликемија, уреа, креатинин, билирубин укупни и директни, аминотрансферазе, алкална фосфатаза, амилаза, липаза, лактатна дехидрогеназа, укупни протеини, албумини, триглицериди, холестерол, HDL, LDL, натријум, калијум, калцијум, хлор, Ц-реактивни протеин, прокалцитонин, фибриноген, бикарбонати, рН крви, базни ексцес, парцијални притисак кисеоника и угљен- диоксида у артеријској крви) – утврђују се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Вредности APACHE II скорa, RANSON скорa, модификованог GLASGOW скорa, и BISAP скорa – утврђени су увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента (одређивани су у првих 48 сати од пријема у интензивну негу)
- Рендгенграфија грудног коша са утврђивањем излива или консолидација паренхима – урађена је на пријему пацијента у интензивну негу. Налаз се утврђује увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Операција због панкреатитиса (индикација, врста интервенције, време од пријема пацијента, трајање) – утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Остале нефармаколошке терапијске мере због компликација панкреатитиса (нпр. дијализа, плеурална пункција или дренажа и др.) - утврђују се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Индекс телесне масе - израчунат је као количник тежине пацијента у килограмима и квадриране висине пацијента у метрима увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента

- Пол пацијента – утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Степен образовања - утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу анкете пацијента
- Коморбидитет (врста и степен тежине акутне или хроничне болести која прати панкреатитис) – утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети анкетирањем и на основу историје болести пацијента
- Старост пацијента у годинама – утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети анкетирањем и на основу историје болести пацијента
- Пушење (више од 5 цигарета дневно у последњих годину дана) - утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу анкете пацијента
- Уношење алкохола - наведена је врста, количина, учесталост и дужина конзумирања алкохолних пића - утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу анкете пацијента
- Уношење кафе – наведена је дневна количина и колико дуго - утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу анкете пацијента
- Етиологија акутног панкреатитиса (калкулоза билијарног система, конзумирање алкохола или остали узроци) - утврђује се увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента

2.7.5 Снага студије и величина узорка

Величина група одређена је на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе и минималне клинички значајне разлике у вредностима посматраних варијабли од 20% (за категоријска обележја), при чему је учесталост одређене вредности категоријске варијабле у контролној групи 20%. Уз такве параметре, потребно је укупно 128 пацијената. Пацијенти ће бити дистрибуирани међу групама у односу 1:1 (на сваког пацијента који спада у групу случајева долази још најмање један пацијент који спада у контролну групу).

2.7.6 Статистичка анализа

Прикупљени подаци ће бити организовани и унесени у табелу статистичког програма SPSS верзија 20. Прво ће бити обрађени дескриптивно; за континуалне варијабле биће одређене мере централне тенденције и мере варијабилитета, а за категоријске варијабле учесталост појединих категорија. Значајност разлике у вредностима континуалних варијабли између случајева и контрола ће бити тестирана студентовим Т-тестом за независне узорке (ако постоји нормална расподела вредности на основу Колмогоров-Смирновљевог теста) или Ман-Витнијевим тестом (ако нема нормалне расподеле). Значајност разлике у процентуалној заступљености појединих категорија између случајева и контрола ће бити тестирана Хи-квадрат тестом (или Фишеровим тестом код мале учесталости појединих категорија). Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на категоријски исход (као и интеракција између предикторских варијабли) биће испитан помоћу бинарне логистичке регресије. Користиће се и ROC криве (receiver operating characteristic curve) да се испита да ли измерене вредности цитокина које су значајно повезане са настанком компликација и/или смртним исходом имају предиктивни значај. Максимални ниво прихватљиве вероватноће нулте хипотезе који ће бити коришћен у овој студији је 0.05.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Ова студија ће омогућити процену повезаности до сада неистражених фактора као и утицај различитих комбинација фактора са настанком компликација и/или смртог исхода код акутног панкреатитиса. Очекивани резултат ове студије је да покаже да су до сада неистражени фактори који су праћени овом студијом повезани са настанком компликација у виду некрозе панкреаса, инфекције некрозе панкреаса, настанком псудоцисте панкреаса и/или смртог исхода код пацијената са акутним панкреатитисом. На тај начин ће се створити услови за боље прилагођавање терапије потребама пацијената са акутним панкреатитисом како би се компликације и смртни исход свели на минимум.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Акутни панкреатитис је запаљенска болест повезана са високим ризиком за настанак компликација као и са високом стопом смртог исхода у случају испољавања тешких облика болести. Бројни фактори који могу бити повезани са поменутиим клиничким исходима још увек нису или су недовољно изучавани у досадашњим студијама. У такве чиниоце се убрајају: концентрација интерлеукина 10, епидермалног фактора раста (EGF) и фактора некрозе тумора- α (TNF- α) у серуму, врста профилактичке антибиотске терапије, врста исхране, врсте и дозе лекова примењене за лечење акутног панкреатитиса, серумски ниво алкалне фосфатазе и др. Циљ ове студије је да испита факторе за које постоје опречни литературни подаци о повезаности са настанком компликација и повећаном смртношћу код пацијената са акутним панкреатитисом, као и да истражи оне факторе који у претходним студијама нису или су недовољно били испитивани. Планирана је опсервациона ретроспективна кохортна студија са „усађеном“ студијом типа „случај-контрола“. Студијска популација укључиће све пунолетне пацијенте који су лечени због акутног панкреатитиса у Клиничком центру у Крагујевцу, у периоду од октобра 2011. до децембра 2014. године, сходно унапред дефинисаним укључујућим/искључујућим критеријумима. Случајеви ће бити пацијенти код којих је забележена нека од локалних компликација болести као и пацијенти који су умрли од акутног панкреатитиса. С друге стране, контролну групу чиниће пацијенти са акутним панкреатитисом код којих није дошло до настанка било ког од наведених исхода. Ова студија ће омогућити процену повезаности до сада неистражених фактора са настанком компликација и/или смртог исхода код акутног панкреатитиса, чиме ће се створити услови за боље прилагођавање терапије потребама пацијената са овом релативно честом и потенцијално животно-угрожавајућом болешћу.

3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **проф. др Драгана Чановића**, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија. Проф. др Драган Чановић 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

Проф. др Драган Чановић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом, као и искуство и остварене резултате у развоју научно наставног подмлатка.

Радови предложеног ментора који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Kostic I, Spasic M, Stojanovic B, Jurisevic M, Radovanovic D, **Canovic D**, Stefanovic S. and Jankovic S. Early citokine profile changes in interstitial and necrotic formes of acute pancreatitis. Ser J Exp Clin Res 2015;16(1):33-37
2. Bojan Stojanović, Marko Spasic, Ivan Radosavljevic, **Dragan Canovic**, Dragce Radovanovic, Ivan Praznik, Nikola Prodanovic, Andjela Milojevic, Ivana Jelic, Zivan Babic, Viktorija Artinovic, Iva Grubor, Ljiljana Nikolic, Ksenija Vucicevic, Jelena Miljkovic, Ana DivjaK, Srdjan Stefanovic and Slobodan Jankovic. Risk factors for development of acute necrotizing pancreatitis. Ser J Exp Clin Res 2015;16(2):121-127
3. Spasic M, Kostic I, Stojanovic B, Jurisevic M, Radovanovic D, **Canovic D**, Stefanovic S, Jankovic S. The importance of cytokine level in predicting the outcome of acute pancreatitis. 9th European Congress on Emergency Medicine. Torino, Italy 2015. Abstract book 42

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област Хирургија.

5. Научна област чланова комисије

1. Доц. др Драгче Радовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија
2. Проф. др Јасна Јевђић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија
3. Проф. др Жељко Лаушевић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, **др Марко Спасић** испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитује повезаност и допринос одређених фактора за настанак компликација и/или смрног исхода код акутног панкреатитиса.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Марка Спасића** бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледају фактори који доприносе настанку компликација и/или смрног исхода код пацијената са акутним панкреатитисом као и да се створе услови за боље прилагођавање терапије потребама пацијената са акутним панкреатитисом како би се настанак компликација код ових пацијената превенирао и свео на минимум.
4. Комисија предлаже Наставно научног већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Марка Спасића** под називом „**Анализа фактора повезаних са настанком компликација и/или смрног исхода код пацијената са акутним панкреатитисом**”, и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Доц. др Драгче Радовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник

2. **Проф. др Јасна Јевђић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан

3. **Проф. др Жељко Лаушевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

У Крагујевцу, 28. 04. 2016. године