

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 07.12.2016. године, одлуком бр. IV-03-1177/29 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Анализа фактора који утичу на неуспех лечења ванболничке пнеумоније код хоспитализованих пацијената**” кандидата Дубравке Вукадиновић, у следећем саставу:

1. **проф. др Марина Петровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан;
3. **проф. др Момир Миков**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Фармакологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Дубравке Вукадиновић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Дубравке Вукадиновић под називом „Анализа фактора који утичу на неуспех лечења ванболничке пнеумоније код хоспитализованих пацијената”, урађена под менторством Срђана М. Стефановића, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, представља оригинално научно дело која се примарно бавило испитивањем утицаја променљивих фактора повезаних са раним неуспехом у лечењу хоспитализованих пацијената са тешком ванболнички стеченом пнеумонијом и утврђивањем њихових клинички смислених узајамних интеракција, са посебним акцентом на до сада, недовољно проучаване факторе ризика. Додатно, у студији су испитани и предиктори других лоших исхода лечења таквих пацијената, попут смртног исхода и дужине болничког лечења. Овој проблематици кандидат је у својој докторској дисертацији приступио на специфичан и јединствен начин, испитијући утицај фактора повезаних са демографским и клиничким особеностима болесника, карактеристикама и дијагностичким параметрима тежине пнеумоније, укључујући и врсту пнеумоније према етиологији, тј. врсти узрочног патогена инфекције, дужином трајања симптома од почетка болести до пријема у болницу, као и факторе повезане са врстом прехоспиталне, односно иницијалне терапије коју су пацијенти примали у болници. Познавање фактора повезаних са појавом раног неуспеха у лечењу ванболничке пнеумоније код хоспитализованих пацијената може значајно утицати на клинички ток, прогнозу, здравствене и хуманистичке исходе, као и на обим укупних трошкова удружених са овом акутном инфекцијом.

Добро је познато да се код већине пацијената хоспитализованих због ванболничке пнеумоније постигне задовољавајући клинички одговор после иницијалне примене емпиријске антибиотске, симптоматске и потпорне терапије, док неки од њих доживе рани неуспех у лечењу у прва 72 сата након отпочињања терапије, што неминовно доводи до прогресије инфекције и развоја локалних и системских компликација. С тим у вези, појава раног терапијског неуспеха резултира знатно обимнијом употребом микробиолошких и других дијагностичких тестова, променом антимикробне терапије и коришћењем

инвазивних терапијских поступака, што је све праћено продуженим болничким лечењем и кудикамо већим трошковима лечења. Постоји и обиље литературних доказа о чврстој повезаности између раног неуспеха у лечењу и повећане учесталости смртог исхода код таквих болесника. У претходним студијама идентификовани су бројни фактори повезани са настанком раног неуспеха у лечењу ванболничке пнеумоније код пацијената који захтевају хоспитализацију, међутим, недостају или су оскудне информације које потврђују конзистентност клиничког значаја ових фактора, као и студије спроведене на одраслим пацијентима леченим у болници због ванболничке пнеумоније које су испитивале значај других релевантних потенцијалних фактора ризика, односно протективних фактора за појаву раног терапијског неуспеха.

Анализа података добијених у овој опсервационој студији може пружити додатне информације којима би се утврдио релативни значај фактора ризика за појаву раног неуспеха у лечењу хоспитализованих пацијената са ванболничком пнеумонијом у рутинској клиничкој пракси, као и значај до сада непознатих прогностичких фактора, што би омогућило ефикаснију превенцију компликација болести са последичним смањењем морталитета, морбидитета и трошкова лечења.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „CoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи и њихових комбинација: „treatment failure“, „severe community-acquired pneumonia“, „pneumonia“, „risk factors“, „predictors“, „protective factors“, „hospitals“, „antibiotics“, „adults“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Дубравке Вукадиновић под називом „Анализа фактора који утичу на неуспех лечења ванболничке пнеумоније код хоспитализованих пацијената“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Дубравка Вукадиновић, лекар на специјализацији радиологије, рођена је 1977. године у Сиску, Хрватска. Основну школу и гимназију је завршила у Београду. На Медицинском факултету Универзитета у Београда дипломирала је 2003. године, након чега је обавила је обавезан лекарски стаж и положила стручни испит. Радила је као лекар опште праксе у Европском центру интегративне медицине и поликлиници Ендотоп у Београду, а од 2008. године запослена је у Дому здравља Звездара, у Служби за здравствену заштиту одраслих грађана. Тренутно је студент 3. године докторских академских студија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, односно завршне године специјалистичких студија из радиологије на Медицинском факултету у Београду. Тема докторске дисертације под називом „Анализа фактора који утичу на неуспех лечења ванболничке пнеумоније код хоспитализованих пацијената” прихваћена је од стране Стручног већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу 13.07.2016. године.

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

Кандидаткиња је објавила три оригинална научна рада у часописима индексираним на *SCI* листи. Резултати рада наведени испод под редним бројем 1, у коме је кандидаткиња први аутор, саставни су део докторске дисертације, чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова:

1. **Vukadinović D**, Samardžić N, Janković S, Tomić Smiljanić M, Pavlović R, Stefanović S. Factors associated with early treatment failure in adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Vojnosanit Pregl* 2016; DOI: 10.2298/VSP160211085V. (категорија **M23**)

2. Projovic I, **Vukadinovic D**, Milovanovic O, Jurisevic M, Pavlovic R, Jacovic S, Jankovic S, Stefanovic S. Risk factors for potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(1):93-107. (категорија **M22**)
3. Janković S, Bojović D, **Vukadinović D**, Daglar E, Janković M, Laudanović D, Lukić V, Misković V, Potpara Z, Projović I, Cokanović V, Petrović N, Folić M, Savić V. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(10):819-24. (категорија **M23**)

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација др Дубравке Вукадиновић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на укупно 80 страна (без сажетка и других прилога), а резултати су, између осталог, приказани у виду 6 табела и 16 графикона. Поглавље Литература садржи 101 цитирану библиографску јединицу из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидаткиња је на свеобухватан, јасан и прецизан начин изложила актуелна сазнања о медицинско-економском значају, епидемиологији, начину дијагностиковања и специфичностима лечења ванболничке пнеумоније, као и о проблему терапијског неуспеха код пацијената који захтевају болничко лечење. У завршном делу увода, осврнула се посебно на факторе ризика за рани неуспех у лечењу хоспитализованих пацијената са ванболничком пнеумонијом, указавши на познате чињенице и оно где још увек постоје опречни ставови у вези са њима, као и на релевантне променљиве факторе који би могли бити повезани са опсервираним исходом, а чији значај до данас није или је недовољно био испитиван у претходним клиничким студијама. Тиме она јасно наводи читаоце на циљеве истраживања и указује на значај спровођења једне овакве студије.

Циљеви истраживања прецизно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Примарни циљ ове студије био је да на узорку одраслих пацијената који су хоспитализовани због ванболничке пнеумоније утврди значајне факторе повезане са феноменом раног терапијског неуспеха и анализира њихов релативни значај, као и да испита њихово клинички смислено удружено деловање, са посебним освртом на потенцијално променљиве факторе који у претходним студијама нису или су недовољно били испитивани. Секундарни циљеви односили су се на процену учесталости и потенцијалних детерминанти смртог исхода, односно дужине боравка у болници, и испитивање да ли и у којој мери рани неуспех у лечењу опсервиран код студијских пацијената утиче на појаву таквих исхода у условима који владају у Републици Србији.

Материјал и методологија рада прецизно су формулисани и презентовани на одговарајући начин у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона студија типа „случај-контрола“, у којој је ретроспективним приступом учињена идентификација и анализа утицаја потенцијалних фактора ризика за настанак раног неуспеха у лечењу код пацијената оболелих од ванболничке пнеумоније који су због тежине болести лечени на Клиници за пулмологију Клиничког центра Србије у Београду у периоду од 1. јануара 2007. до 31.12.2011. године. На основу објективно процењеног дихотомног исхода од интереса укупно 126 испитаника који су задовољили одговарајуће укључујуће/искључујуће критеријуме за учешће у студији, подељено је у две групе, и то: „случајеве“ је чинило 63 узастопно одабрана пацијента из студијске популације код којих се рани терапијски неуспех први пут јавио (тзв. „инцидентни случајеви“) унутар три дана од дана пријема у болницу, док се контролна група састојала од идентичног броја, случајно изабраних пацијената лечених у истој установи, код којих такав исход није био забележен. Сваки од „случајева“ индивидуално је усклађен („мечован“) са по једном „контролом“ према вредности снажних „збуњујућих“ варијабли (пол, старост, период хоспитализације). Сходно постављеним циљевима студије, две групе испитаника у овој ретроспективној серији додатно су упоређиване и у смислу значајности разлика у учесталости смртог исхода, односно дужини боравка у болници. Испитиван је и утицај раног неуспеха у лечењу на појаву смртог исхода и дужину хоспитализације, као и фактори повезани са оба поменућа лоша терапијска исхода, уз процену разлика у клиничком значају у односу на факторе повезане

са раним терапијским неуспехом. Сви релевантни подаци, што укључује социодемографске, клиничке, лабораторијске и друге дијагностичке параметре, као и податке о врсти и начину лечења, односно здравственим исходима током хоспитализације, прикупљени су детаљним прегледом и анализом историја болести и друге доступне медицинске документације студијских пацијената. Прорачун величине узорка, као и методе дескриптивне и аналитичке статистике коришћене у обради података наведени су јасно, концизно и прецизно. У зависности од врсте, тј. карактеристика варијабли, као и начина расподеле континуалних обележја, за сумирање резултата коришћене су средње вредности и стандардне девијације, медијане и интерквartilни рангови, односно учесталост или процентуална заступљеност појединих категорија. Примењене су и адекватни поступци дескриптивне статистике приликом утврђивања значајности разлике између упоређиваних група испитаника, попут *Student*-овог *t* теста за независне узорке, *Mann-Whitney U* теста, χ^2 теста и одређивања *Spirman*-овог коефицијента корелације ранга. Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на дихотомни исход, као и узајамне интеракције између предикторских варијабли, испитан је помоћу униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије, код које је коришћен одговарајући модел с обзиром на претходно поменути „мечовани“ дизајн студије, а резултати су приказани као сирови и кориговани унакрсни однос шанси (*Odds ratio*) са припадајућим 95% интервалом поверења. Ниво статистичке значајности у свим тестовима износио је 0,05 (5%), док је утицај опсервираних фактора ризика/протективних фактора на појаву раног терапијског неуспеха сматран значајним ако 95% интервал поверења за кориговани *Odds ratio* није обухватао вредност 1.

Резултати истраживања су систематично, детаљно и јасно приказани и добро документовани кроз табеле и графиконе. Показано је да удружене гастро-интестиналне болести код којих је ацидосупресивна терапија метода избора, већа вредност *CURB-65* (конфузија, уреа у серуму, респираторна фреквенца, крвни притисак и старост ≥ 65 година) скорa на пријему у болницу, иницијална интрахоспитална примена нестероидних антиинфламаторних лекова и редовна употреба инхалационих кортикостероида током најмање 6 месеци пре пријема у болницу, представљају клинички значајне факторе повезане са раним неуспехом у лечењу хоспитализованих пацијената са ванболничком пнеумонијом. Супротно томе, старија животна доб и амбулантна прехоспитална примена

антибиотици удружене су са знатно мањом вероватноћом испољавања раног терапијског неуспеха, тј. означени су као могући протективни фактори за појаву опсервираног исхода од интереса. Поред тога, у студији је потврђена повезаност раног неуспеха у лечењу са ризиком од смртог исхода код болнички лечених пацијената оболелих од ванболнички стечене пнеумоније, док с друге није забележена значајна разлика између упоређиваних група испитаника у погледу дужине боравка у болници.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложена повезаност сваког од испитиваних фактора ризика са опсервираним исходом. Добијени резултати упоређени су са искуствима других аутора који су се бавили идентичном или сличном проблематиком, уз истовремено указивање на изразиту хетерогеност међу литературним подацима, не само када је реч о методолошком приступу примењеном у претходним студијама, него и по питању клиничког значаја главних резултата истраживања. Дата су и могућа појашњења добијених резултата заснована на логичном размишљању аутора, тј. разумном тумачењу са довођењем у везу претходно утврђених чињеница, најновијих литературних доказа и главних резултата студије. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим. Коначно, аутор се и критички осврнуо на резултате добијене у овом истраживању, прецизно наводећи одређене недостатке студије у светлу потенцијалних склоности истраживача на основу изабраног дизајна студије, односно могућности генерализације резултата.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Дубравке Вукадиновић под називом „Анализа фактора који утичу на неуспех лечења ванболничке пнеумоније код хоспитализованих пацијената”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

- Фактори ризика за рани неуспех у лечењу код пацијената хоспитализованих због ванболнички стечене пнеумоније могу бити удружени са демографским и клиничким карактеристикама болесника, степеном тежине пнеумоније, као врстом и начином њеног лечења.
- У циљу смањења ризика од раног неуспеха у лечењу ванболничке пнеумоније код одраслих пацијената који захтевају хоспитализацију треба избегавати рутинску примену нестероидних антиинфламаторних лекова у симптоматској терапији, посебно код болесника са тешким клиничким обликом инфекције процењеним помоћу *CURB-65* скорa на пријему у болницу.
- *CURB-65* скор мерен на пријему у болницу је не само лакши за прорачун, већ је уједно и бољи предиктор раног неуспеха у лечењу пацијената са ванболнички стеченом пнеумонијом у односу на Индекс тежине пнеумоније (*PSI* скор).
- Претходна, прехоспитална редовна употреба инхалационих кортикостероида, као и удружена хронична гастроинтестинална обољења код којих су ацидосупресивни лекови терапија првог избора, исто тако могу бити повезани са повећаним ризиком од раног неуспеха у лечењу у овој популацији пацијената.
- С друге стране, благовремена емпијска примена одговарајућих антибиотика у амбулантним условима (пре хоспитализације) може бити корисна за пацијенте за ванболничком пнеумонијом који захтевају болничко лечење, јер може смањити ризик од раног неуспеха у лечењу.
- Рани неуспех у лечењу ванболнички стечене пнеумоније код хоспитализованих пацијената значајно је повезан са већим ризиком од смртог исхода, док не утиче значајно на дужину болничког лечења.
- Међутим, услед могућих склоности у узорковању испитаника и мерењу како опсервираних фактора ризика, тако и праћених исхода, резултате ове студије захтевају даљу потврду у будућим већим проспективним студијама.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос утврђивању фактора повезаних са појавом раног неуспеха у лечењу одраслих пацијената оболелих од ванболничке пнеумоније који захтевају хоспитализацију. Сазнања о потенцијалним факторима ризика који су идентификовани овим истраживањем и предузимање одговарајућих превентивних мера и активности може пружити значајну помоћ у смањењу учесталости појаве раног терапијског неуспеха, са последичним побољшањем здравствених, хуманистичких и економских исхода код ове популације пацијената.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на *SCI* листи (категорија M23).

- **Vukadinović D, Samardžić N, Janković S, Tomić Smiljanić M, Pavlović R, Stefanović S.** Factors associated with early treatment failure in adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Vojnosanit Pregl* 2016; DOI: 10.2298/VSP160211085V.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Дубравке Вукадиновић под називом „**Анализа фактора који утичу на неуспех лечења ванболничке пнеумоније код хоспитализованих пацијената**” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Дубравке Вукадиновић, под менторством доц. др Срђана М. Стефановића, представља оригинални научни и практични допринос у потпунијем сагледавању фактора који утичу на појаву раног

терапијског неуспеха код одраслих хоспитализованих болесника са ванболнички стеченом пнеумонијом.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Анализа фактора који утичу на неуспех лечења ванболничке пнеумоније код хоспитализованих пацијената”, кандидаткиње др Дубравке Вукадиновић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

проф. др Марина Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник

проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан

проф. др Момир Миков, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Фармакологија, члан

У Крагујевцу,

20.12.2016.год.