

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 дана 07.12.2016. године, одлуком број IV-03-1177/31 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Марка Спасића под називом: „**Анализа фактора повезаних са настанком компликација и/или смртог исхода код пацијената са акутним панкреатитисом**“, у следећем саставу:

- 1. Доц. др Драгче Радовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
- 2. Проф. др Јасна Јевђић**, редовни 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;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Марка Спасића 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 Марка Спасића под називом „Анализа фактора повезаних са настанком компликација и/или смртог исхода код пацијената са акутним

панкреатитисом“, урађена под менторством проф. др Драгана Чановића, ванредног професора Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, представља оригиналну студију која је испитивала клиничке и лабораторијске параметре који доприносе или су повезани са настанком компликација и/или смртог исхода код пацијената са акутним панкреатитисом.

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 екстрапанкреатичном 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 (ВМI), плеурални излив 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, трансаминазе 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, мононуклеара 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.

Значај ове студије је у утврђивању значајних фактора који доприносе или су повезани са настанком компликација 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 могу допринети 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.

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

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline" и "Cochrane database of systematic reviews" помоћу следећих кључних речи: „acute pancreatitis“, „risk factors“, „complications“, „pancreatic necrosis“, „lethal outcome“, „mortality“, и њиховом комбинацијом, утврђено је да је до сада објављено мало студија у којима је свеобухватно испитивана веза између великог броја фактора повезаних са настанком компликација и смртог исхода код акутног панкреатитиса. Обзиром да ниједна од публикованих студија није по обиму, форми и садржини идентична студији спроведеној од стране др Марка Спасића, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Марка Спасића под називом: „Анализа

фактора повезаних са настанком компликација и/или смртог исхода код пацијената са акутним панкреатитисом“, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

A. Лични подаци

Др Марко Спасић је рођен 08.08.1980. године у Крагујевцу, где је завршио основну и средњу школу са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу уписао је 1999. године, а завршио 2006. године са просечном оценом 8,92. Запослен је на Клиници за општу и грудну хирургију КЦ Крагујевац од 2008. године. У јулу 2015. године положио је специјалистички испит на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и стекао звање специјалиста опште хирургије. На Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу запослен је од 2011. године, најпре у звању сарадника у настави, а од 2013. године у звању истраживача сарадника за ужу научну област Хирургија. Аутор је и коаутор 10 радова у часописима међународног значаја (SCI листа), и 15 радова у часописима националног значаја, аутор је поглавља у књизи међународног значаја, остварио је шест учешћа на конгресима међународног значаја и 29 учешћа на конгресима националног значаја. Докторске академске студије, уписао је на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу школске 2006/2007. године, а усмени докторски испит на смеру Клиничка и експериментална хирургија положио је у октобру 2009. године са оценом 10. Учесник је пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја и јуниор пројекта Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Учесник је бројних континуираних едукација из области хирургије. У фебруару 2015. године био је на стручном усавршавању из абдоминалне хирургије на Клиници за општу, абдоминалну и дечију хирургију, Универзитетског медицинског центра „Georg August“ у Гетингену, Немачка. Члан је Лекарске коморе Србије, Хируршке секције Српског лекарског друштва, Удружења ендоскопских хирурга Србије и Хиландарског лекарског друштва.

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

Кандидат др Марко Спасић остварио је прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације, на основу радова објављених у целини у међународним часописима – има објављена најмање три рада у међународним часописима, од којих је један из теме докторске дисертације, у којем је кандидат први аутор, објављен у часопису са импакт фактором, који се налази на SCI листи:

1. **Spasić M**, Janković S, Stefanović S, Kostić I, Radovanović D, Đorđević N, Radosavljević I, Divjak A, Milojević A, Jelić I, Čanović D. Clinical and Laboratory Parameters Associated with Death in Acute Pancreatitis. *Vojnosanit Pregl* 2016; doi:10.2298/VSP160227100S (M23)
2. Kostic I, **Spasic M**, Stojanovic B, Jurisevic M, Radovanovic D, Canovic D, Stefanovic S, Jankovic S. Early cytokine profile changes in interstitial and necrotic formes of acute pancreatitis. *Ser J Exp Clin Res* 2015; 16(1): 33-37 (M52)
3. Radosavljevic I, Milojevic A, Miljkovic J, Divjak A, Jelic I, Artinovic V, **Spasic M**, Stojanovic B, Canovic P, Jankovic S, Djordjevic N. Lack of PRSS1 and SPINK1 polymorphism in Serbian acute pancreatitis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2015; 16(3): 201-206 (M52)

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се подударају. Одобрени циљеви истраживања су у складу са постављеним циљевима у раду. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном.

Докторска дисертација др Марка Спасића написана је на 169 страна и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеве истраживања, Материјал и методологију, Резултате, Дискусију, Закључак и Литературу. Рад садржи 6 слика, 54 табеле и 73 графикона. Поглавље Литература садржи 227 цитираних библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација. У уводном делу кандидат је јасно и сажето, користећи најсавременије литературне податке, изложио садашњи ниво сазнања о испитиваној теми и значају изабране теме за медицинску науку и клиничку праксу. Кандидат је јасно изложио непознанице о теми и повезао их са темом свог рада. Циљеви и конкретни задаци су јасно

изложени а односе се на првом месту на испитивање фактора за које постоје опречни литературни подаци о повезаности са настанком компликација и повећаном смртношћу код пацијената са акутним панкреатитисом. Материјал и методологија рада су истоветни са наведеним у пријави докторске дисертације. Методологија рада је презентована веома прецизно и на одговарајући начин. Све технике коришћене у студији су детаљно описане. Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани са 44 табеле и 73 графикана. Сви фактори који су испитивани су приказани табеларно, док су они фактори за које је уочена статистичка значајност у односу на посматрани исход приказани и графички. На крају је урађена логистичка регресиона анализа. Логистичком регресионом анализом издвајани су предиктори морталитета и настанка компликација код испитаника са акутним панкреатитисом. Овом врстом анализе издвајани су и предиктори разлике између преживелих испитаника и испитаника са смртним исходом, у присутним факторима ризика, у клиничкој слици болести, у примењеној терапији и појави компликација. Циљ ове анализе је био да се дефинишу параметри разлика између испитаника са различитим исходима болести, односно, да се дефинишу фактори који би лекару могли да укажу на исход код пацијента, већ на самом пријему пацијента, што би утицало на његову одлуку о начину лечења и одабиру терапијских протокола, са циљем предупређења смртог исхода и код најтежих форми акутног панкреатитиса. На овај начин одређени су фактори чије присуство код оболелог га сврстава у високо ризичну групу са појавом лошег исхода. Први део логистичке регресионе анализе јесте униваријантна логистичка регресија, којом се испитивала могућа разлика између испитаника са различитим исходом болести, у сваком од посматраних фактора понаособ. Фактори који су се униваријантном анализом показали као значајни улазили су у мултиваријантни регресиони модел, где је испитивана независност утицаја сваког фактора, који се показао као значајан у претходном моделу. Статистички значајан утицај фактора, добијен униваријантном анализом, објашњава утицај тог фактора на појаву посматраних исхода, али у присуству свих осталих фактора. Мултиваријантном (вишеструком) логистичком регресионом анализом издвојили су се фактори који су били са независним утицајем на појаву смртог исхода. Униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом израчунат је и релативни ризик који има највећи значај као „мера повезаности могућег узрока и очекиване последице”, и он је показао колико пута су испитаници, са

посматраним факторима ризика, под већом вероватноћом за развојем компликација или смртног исхода код акутног панкреатитиса. У поглављу Дискусија добијени резултати су анализирани и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих па и контраверзних података о повезаности одређених клиничких и лабораторијских параметара са настанком компликација и смртног исхода код пацијената са акутним панкреатитисом. Такође су анализирани актуелни ставови и сазнања из оригиналних и ревијских научних радова поменуте области. Поглавље Закључак је дато у форми прецизно дефинисаних констатација високе релевантности и употребљивости. Литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности. Цитиране су библиографске јединице из домаћих и иностраних стручних публикација и званичних интернет презентација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „Анализа фактора повезаних са настанком компликација и/или смртног исхода код пацијената са акутним панкреатитисом“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми докторске дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

У складу са задатим циљевима, а на основу постигнутих резултата изведени су следећи закључци:

1. Најчешћи узрок акутног панкреатитиса била је билијарна калкулоза код око 51% пацијената, а конзумирање алкохола и остали узроци били су скоро подједнако заступљени са око 24% до 25%. Није показана статистичка значајност између повезаности етиолошког чиниоца и настанка компликација или смртног исхода због акутног панкреатитиса.
2. Најучесталија локална компликација акутног панкреатитиса била је некроза панкреаса (31%), затим, псеудоциста (16,7%) и на последњем месту инфекција некрозе панкреаса (7,6%).
3. Око 26% пацијената је имало системске компликације. Пацијенти са системским компликацијама били су под двадесет пута већим ризиком за настанак смртног исхода,

a испитаници са инсуфицијенцијом органа/органичних система били су под седам пута већим ризиком за настанак смртог исхода. Пацијенти са некрозом панкреаса били су под три пута већим ризиком од појаве мултиорганске инсуфицијенције.

4. Смртни исход је износио 14,4% од укупног броја пацијената са акутним панкреатитисом, док је код тешке форме акутног панкреатитиса тај број износио око 45%. Већи број пацијената (58%) је умро након друге недеље од почетка болести.
5. Постоји значајна разлика између старости пацијената и удружених коморбидитета са настанком смртог исхода код акутног панкреатитиса. Ризик за настанак смртог исхода растао је за 6% са сваком годином старости оболелих од акутног панкреатитиса. Пацијенти са значајним коморбидитетима, посебно: кардиоваскуларним болестима, плућним болестима и дијабетес мелитусом имају повећан ризик за настанак смртог исхода.
6. Постоји значајна разлика између вредности скорова (Ranson, Balthasar CT, BISAP, APACHE II, модификовани GLASGOW скор и SOFA скор) за рано предвиђање тока и исхода акутног панкреатитиса и настанка компликација и смртог исхода. SOFA скор може бити добар предиктор органске инсуфицијенције и настанка смртог исхода код акутног панкреатитиса, јер, са порастом вредности SOFA скор за један поен, вероватноћа могућег смртог исхода расте за 43%.
7. Пацијенти са акутним панкреатитисом, који су имали параметре за SIRS на пријему, били су под четири и по пута већим ризиком за настанак некрозе панкреаса. Постоји значајна разлика између присуства SIRS-а на пријему и настанка смртог исхода.
8. Постоји значајна разлика између концентрација проинфламаторних цитокина IL-6, и IL-8 и првог и трећег дана од почетка болести, са настанком смртог исхода код акутног панкреатитиса, као и са настанком некрозе панкреаса. TNF-алфа није поуздан предиктор смртог исхода код акутног панкреатитиса или настанка некрозе панкреаса.
9. Постоји значајна разлика између концентрације IL-10, и првог и трећег дана од почетка болести, и пацијената који су умрли у односу на преживеле, као и код пацијената код којих је настала некроза панкреаса у односу на пацијенте без некрозе панкреаса.
10. Не постоји значајна разлика између серумске концентрације EGF и смртог исхода код пацијената са акутним панкреатитисом, као ни код пацијената са некрозом панкреаса. Високе концентрације EGF остале су стабилне и трећег дана болести код групе

пацијената која је преживела, док је код пацијената који су умрли дошло до значајног смањења његове концентрације трећег дана болести.

11. И даље смо далеко од комплетног разумевања имунског и инфламаторног одговора код акутног панкреатитиса, па зато су неопходне студије које ће се у даљим истраживањима фокусирати на узрочну повезаност и механизме дејства бројних медијатора.
12. Примена опиоидних аналгетика за ублажавање болова, посебно трамадола и/или морфина, била је статистички значајно заступљенија код пацијента који су имали некрозу панкреаса, као и код пацијената који су умрли.
13. Не постоји значајна разлика између примене антибиотске профилаксе, врсте примењеног антибиотика профилактички или дужине давања профилактички примењеног антибиотика и настанка компликација и смртог исхода код акутног панкреатитиса. Неопходан је опрез код пацијената са некрозом панкреаса, тешком формом акутног панкреатитиса, а посебно код акутног панкреатитиса билијарне етиологије, с обзиром да се сматра да је преко 55% билијарних калкулуса инфицирано.
14. Пацијенти лечени због акутног панкреатитиса, који су у терапији имали само кристалоидне растворе, били су под осам пута мањим ризиком за настанак смртог исхода у односу на пацијенте којима су током лечења ординирани и кристалоидни и колоидни раствори. Постоји значајна разлика између примене комбинације кристалоида и колоида (HES и/или желатина) са настанком некрозе панкреаса.
15. Примена албумина за надокнаду циркулаторног волумена и корекцију хипоалбуминемије код пацијената са акутним панкреатитисом је контраверзна и неопходан је опрез, јер пацијенти који су примали албумине су били под око девет пута већим ризиком за настанак смртог исхода. Постоји значајна разлика између примене албумина и настанка некрозе панкреаса.
16. Постоји значајна разлика између повишених вредности глукозе у крви на пријему и настанка смртог исхода, док ова разлика није значајна у односу на појаву некрозе панкреаса. Дијабетес мелитус у присуству других фактора може бити значајан предиктор смртог исхода, јер су пацијенти са дијабетесом два и по пута у повишеном ризику за настанак смртог исхода код акутног панкреатитиса. Не постоји значајна разлика између дијабетеса и појаве некрозе панкреаса.

17. Ентерална исхрана је метода избора за нутрицију пацијената са акутним панкреатитисом код предвиђене тешке форме болести. Не постоји значајна разлика код примене назојејуналне сонде између преживелих и умрлих пацијената због акутног панкреатитиса, као ни између група са или без некрозе панкреаса. У групи умрлих, значајно више је било пацијената који су имали потребу за ентералном исхраном која је ординирана назогастричним путем, а ови пацијенти су били под пет и по пута већим ризиком за настанак смртог исхода. Постоји значајна разлика између примене парентералне исхране и комбиноване ентералне и парентералне исхране са настанком некрозе панкреаса или смртог исхода код акутног панкреатитиса. Постоји значајна разлика у трајању нутритивне подршке, тако да су испитаници са некрозом панкреаса имали потребу за значајно дужом нутритивном подршком, и то: 15 дана у односу на 8 дана код пацијената без некрозе.
18. CRP у првих 48 сати од пријема може бити значајан предиктор појаве некрозе панкреаса код пацијената са акутним панкреатитисом, уколико су вредности у првих 48 сати изнад 150 mg/l. Са сваком јединичном променом вредности CRP-а за 0,8% се повећавала вероватноћа појаве некрозе. Промене вредности CRP-а у првих 48 сати нису показале значајност у предикцији смртог исхода код акутног панкреатитиса.
19. Не постоји значајна разлика између примене NSAID код акутног панкреатитиса и настанка некрозе панкреаса или смртог исхода код акутног панкреатитиса.
20. Постоји значајна разлика присуства плеуралног излива и/или консолидације плућа на пријему са смртним исходом код акутног панкреатитиса. Потреба за механичком вентилацијом може бити независтан фактор ризика за смртни исход, јер су пацијенти, који су били на механичкој вентилацији, били под шест и по пута већим ризиком за настанак смртог исхода.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос утврђивању већег броја значајних фактора повезаних са настанком компликација и/или смртог исхода код пацијената са акутним панкреатитисом, посебно непосредно након пријема на хоспитално лечење ових пацијената, што је неопходно за рану и тачну процену

тежине обољења и прогнозу, а све у циљу предвиђања развоја тешких компликација, како локалних тако и системских, као и настанка смртог исхода, што може допринети 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.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Делови резултата овог истраживања су објављени као оригинални научни радови у часопису од међународног значаја који је на SCI листи, као и часопису националног значаја. Резултати су такође представљени у форми усменог излагања на међународном конгресу. Планирано је и да остали резултати овог истраживања буду публиковани у неком од часописа међународног значаја и да буду презентовани на међународним конгресима.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Марка Спасића под називом „**Анализа фактора повезаних са настанком компликација и/или смртног исхода код пацијената са акутним панкреатитисом**“, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим научним сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Марка Спасића урађена под менторством проф. др Драгана Чановића, представља оригинални научни рад и има велики научни и практични значај у дефинисању значајних фактора повезаних са акутним панкреатитисом као и 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.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторску дисертацију под називом „**Анализа фактора повезаних са настанком компликација и/или смртног исхода код пацијената са акутним панкреатитисом**“, кандидата др Марка Спасића позитивно оцени и одобри за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

Проф. др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;

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

Крагујевац, 12.12.2016. године