

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Др Урош Батрановић

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовао комисију</p> <p>23.11.2016. Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду</p> <p>Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <ol style="list-style-type: none"> Доц. др Душанка Обрадовић, доцент, интерна медицина, 24.10.2013.године, Медицински Факултет у Новом Саду, Универзитет у Новом Саду, Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица, Катедра за интерну медицину, Медицински факултет у Новом Саду, председник комисије Доц. др Војислава Нешковић, доцент, анестезиологија са реаниматологијом, 24.10.2014. године, Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду, Војномедицинска академија, Катедра за хирургију, Медицински факултет Војномедицинске академије члан комисије Доц. др Гордана Јовановић, доцент, анестезиологија са реаниматологијом, 09.06.2015.године, Медицински факултет у Новом Саду, Универзитет у Новом Саду, Клинички центар Војводине, Катедра за анестезију и периперативну медицину, Медицински факултет у Новом Саду, члан комисије
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none"> Име, име једног родитеља, презиме: Урош (Срето) Батрановић Датум рођења, општина, држава: 20.10.1973.године; Вуковар, општина Вуковар, Хрватска Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, доктор медицине Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија Година уписа: 2010. Студијски програм: клиничка медицина Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:

6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Прогностички значај веноартеријског градијента угљен-диоксида у тешкој сепси

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација је прегледно написана на 151 страни. Садржи све неопходне делове научног рада. Докторска дисертација садржи 3 слике, 20 табела, 56 графикана и 114 литературних навода у 7 поглавља:

1. **Увод** у којем је дефинисана мотивација за истраживањем.
2. **Циљеви** и хипотезе истраживања су јасно дефинисани и научно оправдани.
3. **Материјал и методе** које су коришћене у истраживању су прецизно и детаљно описане тако да могу бити поновљене. Детаљно је описан начин узимања узорак артеријске и мешане венске крви ради одређивања веноартеријског градијента угљен-диоксида као и методе коришћене за рачунање садржаја угљен-диоксида у артеријској и венској крви.
4. **Резултати** су подељени у више целина у оквиру којих су приказане основне особине пацијената са сепсом који су лечени у Јединици интензивне терапије и повезаност појаве смртног исхода с различитим факторима ризика. Приказани су резултати анализе понављаних мерења и међусобне корелације веноартеријског градијента угљен-диоксида, серумског лактата и засићености мешане венске крви кисеоником.
5. **Дискусија**. Сви резултати истраживања су детаљно дискутовани уз упоређивање са резултатима из литературе.
6. **Закључци** обједињују најважнија научна сазнања произашла из испитивања и тумачења резултата ове докторске дисертације.
7. **Литература** даје преглед коришћених литературних навода.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов рада је јасно формулисан, прецизан и у складу са тематиком и садржајем дисертације.

Увод је написан систематично и даје јасан приказ проблема у области у којој је спроведено истраживање. У уводу је дат преглед актуелних ставова у области функционалног хемодинамског мониторинга и лечења животно угрожених пацијената са сепсом. Наведени су основни принципи на којима се заснивају мере ране усмерене терапије с посебним освртом на препоручене терапијске циљеве. Детаљно су описани метаболизам угљен-диоксида и фактори који утичу на вредности веноартеријског градијента угљен-диоксида (Pv-aCO₂). Описани су патофизиолошки принципи на којима се заснива примена засићености мешане венске крви кисеоником (ScvO₂) и серумског лактата у раној циљаној терапијикао и недостаци који ограничавају примену ових параметара као терапијских циљева.

Циљеви истраживања су јасно дефинисани. **Радне хипотезе** су логичне, прецизно дефинисане и имају научно оправдање. Комисија сматра да су циљеви истраживања и хипотезе у овој дисертацији коректно и реално постављени.

Материјал и методе рада. Поглавље садржи детаљан опис када, где и како је спроведено истраживање. У проспективно, неинтервенцијско истраживање укључено је 150 пацијената у

периоду од јануара 2013.године до марта 2016.године који су на пријему у Јединицу интензивне терапије испуњавали критеријуме за тешку сепсу према консензусу из 2001.године. Пацијенти су за потребе анализе подељени у две групе, на основу вредности Pv-aCO₂ у времену T₆: (1) пацијенти са високим градијентом (Pv-aCO₂ ≥ 0.8 kPa); (2) пацијенти с нормалним градијентом (Pv-aCO₂ < 0.8 kPa). Пацијенти су за потребе анализе подељени у две групе и у односу на промену вредности SOFA („*Sequential Organ Failure Assessment*“) бодовног система унутар првих 48 сати: (1) пацијенти код којих је дошло до смањења вредности SOFA бодовног система (delta SOFA < 0); (2) пацијенти код којих се вредност SOFA бодовног система није променио или се увећао (delta SOFA ≥ 0). Анализом понављаних мерења посматрана је корелација веноартеријског градијента угљен диоксида у односу на промену вредности SOFA бодовног система и у односу на 28-дневни морталитет.

Резултати – Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно, графички и у виду слика. Подељени су у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају претходно текстуално објашњене елементе. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода. У првом делу приказане су основне карактеристике пацијената у односу на демографске карактеристике, начин пријема, коморбидитете, дијагнозу на пријему, тежину болести. Приказани су подаци везани за трајање и исход хоспитализације. Од укупног броја пацијената 109 било је мушког пола (72.6%), просечна старост пацијената била је 58.7 ± 13.4 године. Просечно трајање хоспитализације у интензивној јединици било је 10.9 ± 10.7 дана (IQR 4-15). Просечан APACHE („*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*“) скор на пријему у интензивну јединицу био је 21.5 ± 7.1 (IQR 16-27). Укупан 28-дневни морталитет био је 42%, а 34.9% пацијената је током хоспитализације захтевало примену континуираних поступака замене бубрежне функције. Уочене су разлике између APACHE скорa и SOFA скорa између преживелих и умрлих пацијената (p<0.001). Утврђено је да постоји повезаност 28-дневног морталитета са променом SOFA скорa унутар првих 48 сати. Мањи 28-дневни морталитет уочен је у групи пацијената код којих је дошло до смањења SOFA скорa унутар првих 48 сати (p=0.005). Приказане су карактеристике група у које су подељени пацијенти у односу на вредност Pv-aCO₂. Између две групе пацијената статистички значајне разлике уочене су само у односу на респираторну компоненту SOFA скорa. Повезаност појаве смртног исхода са различитим факторима ризика је моделирана логистичком регресијом. Утврђено је да су APACHE и SOFA скор били добри предиктори смртног исхода, а да су вредности Pv-aCO₂, ScvO₂ и серумског лактата у времену T₆ били лош предиктор смртног исхода.

Анализирана је међусобна корелација вредности Pv-aCO₂, ScvO₂ и серумског лактата. Уочена је статистички значајна корелација између вредности Pv-aCO₂ и лактата у времену T₆, Pv-aCO₂ и ScvO₂ у времену T₀ и T₁₂ као и лактата и ScvO₂ у времену T₀ и T₁₂.

Понављана мерења анализирана су применом Данкан-овог теста вишеструког поређења. Није постојала статистички значајна интеракција групе и времена (p=0.11985), односно две delta SOFA групе имале су приближно сличну промену Pv-aCO₂ у времену.

Лог ранк тестом нису утврђене статистички значајне разлике у времену преживљавања у зависности од вредности Pv-aCO₂. Повезаност времена преживљавања са различитим факторима ризика је моделирана Соx-овом регресијом. Већи SOFA скор у времену T₀, Charlson скор, серумски лактат у времену T₆ цз били повезани су са лошијим преживљавањем.

Може се закључити да су резултати по постављеним задацима јасно приказани, научно значајни и потпуно разумљиви. Комисија сматра да су резултати оригинални и реално приказани, јасни за

интерпретацију и свеобухватни. Примењене методе статистичке обраде података су сврсисходне, прецизне и адекватне.

Дискусија критички анализира добијене резултате уз уверљиво упоређивање са резултатима из литературе. Дискусија је свеобухватна и јасно написана. Кандидат систематично дискутује сваку целину из поглавља, уз јасна тумачења сопствених резултата и извођења правилних закључака. Кандидат је показао завидно познавање литературе у оквиру проблематике којом се бави ова дисертација, уз критички одабране и уверљиве литерарне податке. У дискусији нису утврђене нелогичности. Комисија сматра да је дискусија исцрпна, прецизна и свеобухватна, уз критички осврт у односу на актуелну литературу, те значајно доприноси вредности ове дисертације.

Закључци наводе најважнија научна сазнања произашла из ове докторске дисертације и одбацују полазне хипотезе.

Литература даје јасан и прецизан приказ коришћених литературних навода. Кандидат је користио литературу која је повезана са предметом истраживања и која са различитих аспеката проучава описану проблематику у дисертацији. Комисија сматра да је литература актуелна, прецизно цитирана и адекватна потребама ове дисертације.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

1. Kojičić M, Kovačević P, Bajramović N, **Batranović U**, Vidović J, Aganović K, et al. Characteristics and outcome of mechanically ventilated patients with 2009 H1N1 influenza in Bosnia and Herzegovina and Serbia: impact of newly established multidisciplinary intensive care units. *Croat Med J*. 2012 Dec;53(6):620-6....**M23**
2. Kovacevic B, Gavrilovic S, Obradovic D, Kojicic M, **Batranovic U**. Characteristics and outcome of patients treated with renal replacement therapy – single center, two years experience. *Critical Care 2010, 14(Suppl 1):P519***M33**
3. Sovilj-Gmizic S, Obradovic D, Sevic Joves B, **Batranovic U**, Andrijevic I, Gavrilovic S, Kojicic Marija. Obesity as a Risk Factor Associated with Death Due to 2009 Pandemic Influenza a (H1N1). *Intensive Care Medicine 2010, 36 (Suppl 2):P1124*...**M33**
4. **Batranović U**, Gavrilović S, Kojičić M, Kovačević B, Milić S. Karakteristike i ishod lečenja obolelih od influence A H1N1 u Jedinici intenzivne nege Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici. *Pneumon 2009; 46:49-56***M53**

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Резултати добијени из истраживања ове докторске дисертације се могу резимирати у оквиру следећих закључака:

- Анализом понављаних мерења није утврђена статистички значајна корелација између промене вредности вено-артеријског градијента угљен-диоксида унутар првих 6 сати од почетка лечења с променом SOFA скорa унутар првих 48 сати.
- Није утврђен прогностички значај вено-артеријског градијента угљен-диоксида након 6 сати од почетка лечења као независног предиктора дужине боравка и смртног исхода у интензивној јединици код пацијената са сепсом.
- Нису утврђене статистички значајне разлике у времену преживљавања у зависности од вредности вено-артеријског градијента угљен-диоксида након 6 сати од почетка лечења

<p>пацијената са сепсом</p> <ul style="list-style-type: none"> • Није утврђена корелација вредности веноартеријског градијента угљен-диоксида са вредношћу лактата и мешане венске сатурације кисеоника унутар првих 12 сати од почетка лечења пацијената са сепсом • Између две групе пацијената подељене у односу на вредност P_v-aCO₂ у времену T6 статистички значајне разлике уочене су само у односу на респираторну компоненту SOFA скорa.
<p>VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.</p>
<p>Резултати су, графички и табеларно, јасно и прегледно приказани. Тумачење резултата је студиозно и детаљно уз поређења са резултатима другим истраживања из ове области. Интерпретација резултата је стручна и у складу са подацима из најновије литературе. Закључци су адекватни, научно оправдани и логично произилазе из добијених резултата рада, што указује да кандидат добро познаје тематику дисертације.</p> <p>Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања</p>
<p>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ: Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме</p> <p>Докторска дисертација је написана у складу са образложењем које је кандидат доставио приликом пријаве теме и садржи све елементе који су значајни за овакав рад.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе</p> <p>На основу укупне оцене дисертације, комисија утврђује да је докторска дисертација др Уроша Батрановића урађена у складу са принципима савремених медицинских истраживања и да садржи све битне елементе који су подељени у јасно дефинисаним поглављима, и да су у потпуности остварени постављени циљеви истраживања. Рад је написан разумљиво и концизно, а резултат је самосталног истраживања кандидата.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p>Дисертација др Уроша Батрановића представља прву детаљну анализу веноартеријског градијента угљен-диоксида као потенцијалног терапијског циља у раној усмереној терапији животно угрожених пацијената са сепсом у Републици Србији. Резултати ове студије указују на ограничења овог параметра и важност мултимодалног приступа у лечењу животно угрожених пацијената где сваки лабораторијски параметар треба посматрати у контексту осталих клиничких, лабораторијских и хемодинамских параметара.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p>Детаљним увидом Комисија није уочила недостатке који би, евентуално, утицали на резултате истраживања у току израде докторске дисертације.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ: На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p>

- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана

**Полазећи од позитивне оцене докторске дисертације др Уроша Батрановића, Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета и Сенату Универзитета у Новом Саду да одобри одбрану докторске дисертације под називом:
„ Прогностички значај веноартеријског градијента угљен-диоксида у тешкој сепси“**

датум: 23.01.2017.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

**Доц. др Душанка Обрадовић,
доцент, председник комисије**

Доц. др Војислава Нешковић, члан

Доц. др Гордана Јовановић, члан

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.