

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 24.06.2019. godine, broj 9700/04-MM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje prognostičkih faktora za ishod lečenja bolesnika sa teškom traumom“

kandidata dr Marije Milenković, zaposlene u Centru za anesteziologiju sa reanimatologijom, Urgentnog centra, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu

Mentor je Prof. dr Vesna Bumbaširević

Komentor je Prof. dr Nenad Ivančević

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ana Šijački, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Bojan Jovanović, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Tomislav Ranđelović, profesor Medicinskog fakulteta u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Marije Milenković napisana je na ukupno 97 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 37 tabela i 33 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je trauma, uzroci, etiologija traume kao i klasifikacija traume. Navedene su epidemiološke karakteristike traume u svetu, kao i kod nas.

Na adekvatan način je definisana podela i primena scoring sistema u mogućnosti predviđanja ishoda lečenja traumatizovanog pacijenta. Detaljno je opisano inicijalno zbrinjavanje traumatizovanog pacijenta i procena težine povrede na osnovu hemodinamskih parametara i sprovedenih dijagnostičkih procedura. Prikazan je osvrt na dosadašnja saznanja vezana za kvalitet života pacijenata posle teške traume.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja prognostičkih faktora za ishod lečenja bolesnika sa teškom traumom, kao i upoređivanje efikasnosti pristupa pre i intrahospitalne trijaže bolesnika sa teškom traumom. Kao cilj rada takođe je navedeno ispitivanje kvaliteta života bolesnika sa teškom traumom nakon šest meseci od povrede.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o longitudinalnoj studiji koja je sprovedena u ambulanti reanimacije prijemno – trijažne službe Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije i centralnoj jedinici intenzivnog lečenja iste ustanove. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Detaljno su opisani kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Prikazan je način prikupljanja podataka (anamnestičkih i demografskih) inicijalno na prijemu, komorbiditeta pacijenata sa terapijom, mehanizmi povređivanja i način skorovanja na osnovu kliničkih karakteristika, inicijalno po zbrinjavanju traumatizovanih pacijenata i u prvih 24 sata nakon hospitalizacije u jedinici intenzivnog lečenja. Navedene su vrednosti dobijenih skorova koje su analizirane prema ishodu bolesti, kao prediktori ranih (u prva 24 sata) i kasnih (posle 6 meseci) ishoda.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena literatura sadrži spisak od 188 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U prvom delu su obrađeni demografski podaci ispitanika. Od 208 pacijenata sa teškom traumom bilo je 159 (76,4%) muškaraca i 49 (23,6%) žena sa prosečnom starošću od $47,3 \pm 20,7$ godina. Skoro svi pacijenti (99,5%) su došli u Urgentni centar ambulantnim kolima.

Prosečno vreme provedeno u ambulanti reanimacije pre hospitalizacije bilo je 1,3 sata. Navedene kliničke karakteristike - vrednosti sistolnog, dijastolnog krvnog pritiska i broj respiracija su u normalnom rasponu, dok je prosečna brzina otkucaja srca bila povećana (110 ± 25 fr/min) i SpO₂ (saturacija krvi kiseonikom) je smanjena ($85,4 \pm 4,5\%$).

Većina pacijenata je inicijalno intubirana (86,1%), pri prijemu u ambulantu reanimacije, dok je 59,6% pacijenata sedirano pre intubacije. Po završetku dijagnostičkih postupaka, 17 pacijenata je dodatno intubirano, a tada je 94,2% pacijenata bilo na mehaničkoj ventilaciji.

Uvidom u rezultate pokazano je da je prosečna dužina boravka u jedinici intenzivnog lečenja iznosila $24,7 \pm 21,2$ dana. Letalitet je bio 17 od 208 pacijenata (8,2%).

U rezultatima ove longitudinalne studije, primenom scoring sistema, pored rezultata srednjih vrednosti skorova na prijemu, pokazana je statistički značajna razlika za skorove REMS (*engl.* Rapid Emergency Medicine Score) i SOFA (*engl.* The Sequential Organ Failure Assessment) između umrlih i preživelih pacijenata sa teškom traumom, p vrednost za REMS skor iznosila je 0.002 a za SOFA skor p value je 0.003 (Mann – Whitney test).

U rezultatima primenjivanom Koksovom (Cox) regresionom analizom (univarijantnom i multivarijantnom) pokazano je da su povišena srčana frekvenca (HR=1,03, p=0,012) i snižena SpO₂ (HR=0,91, p=0,033) nezavisni prediktori smrtnog ishoda pacijenata sa teškom traumom. Drugim rečima, ovim rezultatima je pokazano da povećanje broja otkucaja srca za jednu jedinicu povezano je sa povećanjem rizika od smrti za 3%, a smanjenje SpO₂ za jednu jedinicu povezano je sa povećanjem rizika od smrti za 9%. Nakon multivarijantnog Cox modela upoređivanjem skorova RTS (*engl.* Revised Scale Trauma), REMS, APACHE II (*engl.* Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) i SOFA kao prediktora bolničkog mortaliteta, koristeći ROC krivu, dobijeno je da su REMS (AUC $0,72 \pm 0,64$) i SOFA (AUC $0,716 \pm 0,067$) pokazali sličnu prediktivnu vrednost, dok su APACHE II (AUC $0,614 \pm 0,062$) i RTS ($0,396 \pm 0,068$) bili loši prediktori intrahospitalnog mortaliteta kod pacijenata sa teškom traumom.

Analiza kvaliteta života na prijemu i posle 6 meseci praćenja pokazala je ststatički vrlo značajnu razliku za sve domene, oba kompozitna skora i ukupni skor kvaliteta života, u smislu lošijeg kvaliteta posle 6 meseci.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ove teze ukazuju da među ispitanicima sa teškom traumom dominiraju pacijenti muškog pola. Muškarci imaju veći rizik od povređivanja u saobraćajnim nesrećama, prilikom pada i kao žrtve ubistava. Trauma je češća kod muškaraca nego kod žena, u odnosu 1 : 3.1, odnos traumatizovanih muškaraca i žena u ovom istraživanju se poklapa sa podacima iz literature. Na globalnom nivou trauma je šesti vodeći uzrok smrti i peti rangirani uzrok blagog i teškog invaliditeta. Kvalitet života po pretrpljenoj traumi niži je kod žena nego kod muškaraca bez obzira na mehanizam i težinu povrede. Prema podacima iz literature trauma je najčešći uzrok smrti u populaciji do 44. godine, od 45 do 65 godina nalazi se na trećem mestu, preko 65 godina nalazi se na sedmom mestu dok je u ovoj studiji prosečna starost iznosila $47,3 \pm 20,7$. Podaci iz literature su pokazali da starost pacijenta statistički značajno utiče na smrtnost. U jednoj od citiranih studija starost pacijenata se nije pokazala kao nezavisni prognostički faktor za smrtnost kod teške trauma. Ova razlika je objašnjena manjim uzorkom u ovoj studiji, kao i time što je studija bila multicentrična.

U ovom istraživanju glavni uzrok traumatizma bile su saobraćajne nesreće (automobili, motori, bicikli i pešaci), dominirali su povređeni u saobraćajnom udesu i bilo ih je 32.2%, odnosno 69 pacijenata. U svetu od svih globalnih traumatskih slučajeva, saobraćajne nesreće čine 35% sa 1,3 miliona smrtnih slučajeva i 45 miliona slučajeva invaliditeta svake godine. Podaci Ministarstva unutrašnjih poslova, u Srbiji se godišnje u proseku dogodi oko 60.000 saobraćajnih nesreća u kojima pogine skoro hiljadu ljudi, dok se teže ili lakše povredi od 15.000 do 18.000 osoba. U Evropi su saobraćajne nesreće kao uzrok smrtnosti na petnaestom mestu, dok su u Srbiji na sedamnaestom mestu. Najveći broj smrtno stradalih na putevima Republike Srbije ima među vozačima motornih vozila (41,5%), zatim slede pešaci (26,9%) i putnici motornih vozila (22,5%). Procenat saobraćajnih nesreća u ovom istraživanju veći je za 2,5% nego u GBD studiji iz 2010. godine prema kojoj je bilo 278,6 miliona (11,2%) traumatizovanih, a najveći udeo predstavlja saobraćajni traumatizam sa 29%, zatim padovi sa 12,6% i 9,16% interpersonalno nasilje.

U ovom istraživanju smrtnost je iznosila 8, 2%, dok je u drugim studijama koje su se bavile ovom temom iznosila oko 5%. U studijama iz literature kao kriterijum za uključivanje nije definisana najniža vrednost trauma skora, dok u studiji Kondo jedan od kriterijuma za uključivanje je bio ISS skor veći od 3. Ovo može biti objašnjenje niže stope smrtnosti u pomenutim studijama jer je u ovoj studiji jedan od kriterijuma za uključivanje bio ISS skor veći od 15, što znači da su u studiju bile uključene samo teške traume, dok su u pomenute studije uključene i lakše traume tj. one koje su imale ISS skor manji od 15.

U postojećoj literaturi postoje podaci koji govore u prilog da je sistolni pritisak prognostički faktor za smrtni ishod usled teške trauma, dok u ovoj studiji to nije dokazano. U jednoj prospektivnoj longitudinalnoj studiji su dobijeni rezultati koji govore u prilog da su srčana frekvenca i saturacija (SpO₂) nezavisni prediktori smrtnosti kod bolesnika sa teškom traumom, dok broj respiracija ne predstavlja prediktor smrtnosti kod bolesnika sa teškom traumom. Primenom Cox-ove proporcionalne regresione analize pokazano je da je povećanje srčane frekvence za jednu jedinicu povezano sa povećanjem rizika smrti za 3%, dok je smanjenje SpO₂ za jednu jedinicu povezano sa povećanjem rizika od smrti za 9%. Obe ove varijable su deo REMS skora, koji je inicijalno primenjivan za predviđanje mortaliteta u bolnicama kod nehirurških pacijenata. Studija koju su sproveli Imhof i saradnici pokazuje da je saturacija prediktor smrtnosti kod pacijenata sa traumom, dok ista studija pokazuje da broj respiracija i srčana frekvencija nisu prediktori smrtnosti kod pacijenta sa traumom. Druga studija potvrđuje rezultate ove studije da je srčana frekvencija nezavisan prediktor smrtnosti, ista studija pokazuje da je i broj respiracija prediktor smrtnosti kod bolesnika sa traumom. Razlika između dobijenih rezultata u ovim studijama je u vezi sa srčanom frekvencijom i može se objasniti autonomnim odgovorom na tešku traumu. Skor sistemi kao prediktori ishoda pacijenata sa traumom imaju sve veću upotrebu. U ovoj studiji je pokazano da su REMS i SOFA skor na prijemu, kao i nakon 24h, dobri prediktori smrtnosti kod pacijenata sa teškom traumom, dok su APACHE II i RTS loši prediktori smrtnosti kod pacijenta sa teškom traumom. REMS i SOFA skor imaju sličnu prognostičku vrednost smrtnosti kod pacijenata sa teškom traumom.

U studijama koje su sproveli Imhof i saradnici i Miler i saradnici dobijeni su slični rezultati vezano za REMS skor sistem kao prediktor mortaliteta, takođe su pokazali da je i RTS skor sistem dobar prediktor mortaliteta u traumi, što je u suprotnosti sa rezultatima ove studije. Ova studija pokazuje da se REMS skor može primenjivati kod pacijenta sa traumom, a rezultati dobijeni u ovoj studiji podržavaju te tvrdnje. Rezultati ove studije potvrđuju da je kod najteže povređenih pacijenata početno određivanje REMS skora, a posebno parametara kao što su srčana frekvencija i saturacija, pouzdani pokazatelj onih pacijenata koji su u najvećem riziku od smrtnog ishoda. Pored toga, REMS je relativno jednostavan i visoko primenljiv za pacijente koji su na urgentnom prijemu, jer su ulazne varijable lako dostupne za većinu pacijenata koji se nalaze na urgentnom prijemu. Primena REMS skora kod trauma takođe je potvrđena na pacijentima u savremenim evropskim bolnicama.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Milenković M, Terzioski Z, Hadžibegović A, Stanisavljević J, Petrović K, Nikolić J, Mihajlovska M, Bumbaširević V. Evaluation of independent predictors of in-hospital mortality in patients with severe trauma. *Srp Arh Celok Lek* 2019; doi.org/10.2298/SARH190313057M; IF=0,300

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Rezultati ovog istraživanja predstavljaju značajan doprinos istraživača u definisanju i boljem razumevanju prognostičkih faktora za ishod lečenja bolesnika sa teškom traumom, jer trauma predstavlja značajan problem za zdravstveni sistem i društvo u celini, a jedan je od vodećih uzroka smrti posebno kod mladih i adolescenata. Osim jasnog uvida u značajne prognostičke faktore koji su obrađeni u ovom istraživanju, primena skoring sistema značajno doprinosi donošenju odluke o načinu lečenja, njegovom trajanju i intenzitetu terapijskih mera kod traumatizovanih pacijenata. Rezultati ovog istraživanja vezani za inicijalni tretman i skoring sisteme ukazuju na neophodnost primene skoring sistema kako u prehospitalnom tako i u hospitalnom zbrinjavanju pacijenata.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju mr sci. dr Marije Milenković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 10. jul 2019. godine

Mentor:

Prof. dr Vesna Bumbaširević

Komentor:

Prof. dr Nenad Ivančević

Članovi Komisije:

1. Prof. dr Ana Šijački

2. Doc. Dr Bojan Jovanović

3. Prof.dr Tomislav Ranđelović