

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-10274/3-10 од 28.11.2012.године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др мед. Милоша Нововића** под називом:

“Предикција морталитета „неизмереним анјонима“ код критично оболелих болесника”

Чланови комисије су:

- 1. Проф. Др Јасна Јевђић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, председник
- 2. Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
- 3. Проф. др Маја Шурбатовић**, редовни професор Војномедицинске академије у Београду, за ужу научну област Анестезиологија са реаниматологијом, члан.

На основу увида у приложену документацију, комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат **др мед. Милош Нововић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Милош Нововић рођен је 17.11.1981. године. у Пријеполју. Средњу медицинску школу завршио је у Београду 2000. године, а Медицински факултет у Београду завршио је 2006. године, са просечном оценом 8,51. Докторске академске студије, смер Клиничка и експериментална хирургија, уписао је на Медицинском факултету у Крагујевцу 2008. године, а усмени докторантски испит положио у априлу 2011. године. Запослен је као специјализант Анестезиологије, реаниматологије и интензивне терапије у Здравственом центру Ужице, Општа болница Пријеполје. Говори енглески језик и познаје рад на рачунару.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: “Предикција морталитета „неизмереним анјонима“ код критично оболелих болесника”

Предмет: Ова студија бавиће се одређивањем „неизмерених анјона“ код критично оболелих пацијената на механичкој вентилацији, уз помоћ Stewart's-Figge квантитативног биофизичког метода. Такође ће се утврдити сви значајни предиктивни фактори ацидо-базне равнотеже за 28-дневни морталитет у Јединици интензивне неге.

Хипотеза: Неизмерени анјони израчунати уз помоћ Stewart's-Figge квантитативног биофизичког метода омогућавају предикцију морталитета критично оболелих пацијената, за разлику од конвенционалних ацидо-базних варијабли.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је као први аутор објавио један рад у целини у међународном часопису који је на SCIE listi, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Милош Нововић, Весна Топић. Испитивање повезаности између параметара гасних анализа артеријске и венске крви код болесника са акутном егзацербацијом хроничне опструктивне болести плућа, **Srp Arh Celok Lek.** 2012; 140(7-8):436-440.(M23-3бода)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Ацидо базни поремећаји су уобичајени код критично оболелих пацијената. Традиционална мерења која омогућавају делимичну квантификацију метаболичке компоненте ацидо-базних поремећаја су: рН, анјонски гап (AG), стандардни бикарбонати (SB) и стандардни базни ексцес (SBE). Међутим, бројне студије показале су да конвенционални параметри метаболичког статуса имају ограничену прецизност у предикцији исхода лечења и стопе морталитета критично оболелих. Разлози за овако ограничену прецизност су вероватно различити механизми који су укључени у настанак ацидо-базних попремећаја: удружени

ефекти хипоалбуминемије, допринос различитих метаболита неизмереним анјонима, присуство различитих типова ацидоза, степен хиперлактатемије. Физичко-хемијски приступ који је описао Stewart а модификовао Figge и сар., омогућава прецизан начин квантификавања метаболичке ацидозе и пружа увид у њене главне механизме, као и допринос неизмерених анјона метаболичкој ацидозе. Овај приступ наглашава да су промене у рН крви регулисане од стране три независне варијабле: рН, снажне јонске разлике (SID) и укупне концентрације слабих киселина. P_aCO_2 даје неке информације о респираторној компоненти ацидо-базних поремећаја, међутим, интерпретација метаболичке компоненте је доста комплекснија. Очигледна снажна јонска разлика (SIDapp) је разлика између суме свих измерених јаких катјона и јаких анјона. Ефективна снажна јонска разлика (SIDeff) представља ефекат коригованих P_aCO_2 , слабих киселина (албумин) и неорганских фосфата на баланс електричних набоја у плазми. Разлика између израчунатих SIDapp и SIDeff представља снажни јонски гап (SIG). Код здравих људи SIG је једнак нули, док код критично оболелих висок SIG је дефинисан вредностима ≤ 2 , и указује на акумулацију неизмерених анјона у крви као узрок ацидозе.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној

области

Циљеви:

- 1) да ли су конвенционалне ацидо-базне варијабле повезане са морталитетом критично оболелих пацијената у јединици интензивне неге;
- 2) да ли су SID/SIG бољи предиктори морталитета од конвенционалних ацидо-базних варијабли;

3) Одредити све значајне предиктивне факторе ацидо-базне равнотеже за 28-дневни морталитет у Јединици интензивне неге.

Значај: Истраживање прогностичког значаја неизмерених анјона у овој популацији критично оболелих пацијената помогло би у бољој идентификацији пацијената са лошијом прогнозом, као и у идентификацији ацидо-базних поремећаја који се стандардном интерпретацијом варијабли метаболичког статуса не могу открити.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

На педијатријској популацији критично оболелих пацијената Balasubramanyan и сар. указали су на то, да се неизмерени анјони могу користити за предикцију вредности лактата и да боље предвиђају стопу морталитета него серумски лактати. Међутим, ово провокативно откриће било је контрадикторно са будућом студијом коју су спровели Cusack и сар. на популацији одраслих критично оболелих пацијената. У тој студији пронађено је да иницијални рН и стандардни ВЕ имају највећу способност међу ацидо-базним варијаблама да предвиде исходе лечења, док SIG није имао значајну прогностичку вредност. Код уско одабране популације пацијената са великим васкуларним траумама, Каплан и сарадници су пронашли да SID/SIG методологија представља бољи “алат” за процењивање потенцијалне смртности пацијената него маркери хипоерфузије и стандардне ацидобазне варијабле

. 2.7 Методе истраживања

Врста студије: студија је дизајнирана као ретроспективна опсервациона аналитичка студија.

Популација која се истражује: Овом студијом биће обухваћена субпопулација критично оболелих пацијената на механичкој вентилацији, који су примљени у Одељење интензивне неге и реанимације, Клиничког центра Крагујевац, у периоду од 01.01.2012. до 01.10.2012. године. За извођење ове студије добијена је сагласност етичког комитета Клиничког центра у Крагујевацу.

Узорковање: Ретроспективно ћемо сакупљати потребне податке критично оболелих пацијената, хоспитализованих у Одељење интензивне неге, Клиничког центра Крагујевац, у наведеном периоду. Критеријуми за укључивање у студију: пацијенти којима је била неопходна механичка вентилација и интензиван мониторинг виталних параметара (ЕКГ мониторинг, телесна температура, артеријски крвни притисак), неопходно је да су им на дан пријема у Одељење интензивне неге одређене артеријске гасне анализе и биохемијске анализе (електролити, албумини, хематокрит, леукоцити, креатинин). Пацијенти неће бити укључени у студију ако задовоље макар један од критеријума за искључивање, и то: пацијенти млађи од 18 година, пацијенти који су примљени због различитих врста тровања као и они са дијагнозом кетоацидозе и карцинома. Пацијенти су подељени у 2 групе на основу исхода: преживели и умрли. Сви болесници праћени су 28 дана од момента пријема у Одељење интензивне неге ради одређивања преживљавања. Демографске податке, пријемне дијагнозе, вредности АРАСНЕ II скорa у првих 48 часова од пријема, као и исходе лечења (преживели и умрли) ћемо прикупити из Историја болести и Отпусних листи пацијената укључених у студију.

Варијабле које се мере у студији: Независне варијабле које ће се пратити у студији су:

1) pH; 2) AG; 3) SB; 4) SBE; 5) серумски лактати; 6) Na⁺; 7) K⁺; 8) Cl⁻; 9) Mg²⁺; 10) албумини; 11) SIDapp; 12) SIDeff; 13) SIG; као и остали фактори који могу утицати на исход лечења, и

то: 1) старост пацијената; 2) пол пацијената; 3) пријемна дијагноза; 4) хематокрит; 5) леукоцити; 6) ТТ (телесна температура); 7) артеријски крвни притисак; 8) срчана фреквенца 9) респираторна фреквенца 10) FiO₂ (фракција удахнутог кисеоника); 11) PaO₂ (парцијални притисак кисеоника у артеријској крви); 12) креатинин; 13) вредности Glasgow кома скорa; 14) вредности APACHE II скорa. Сви узорци су одмах анализирани помоћу гасног анализатора (*GEM Premier 3000*), док су биохемијски параметри одређивани у биохемијској лабораторији Клиничког центра одговарајућим методама.

Вредности SIDapp, SIDeff и SIG биће израчунавани помоћу Stewart's-Figge квантитативног биофизичког метода следећим формулама:

$$\text{SIDapp} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - (\text{Cl}^- + \text{laktati}^-)$$

$$\text{SIDeff} = 2,46 \times 10^{-8} \times \text{PCO}_2 / 10^{-\text{pH}} + [\text{albumin}] \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) + [\text{PO}_4] \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469)$$

$$\text{SIG} = \text{SIDapp} - \text{SIDeff}$$

Снага студије и величина узорка: Величина узорка израчуната је помоћу PS Power and Sample Size Calculator софтверског пакета, а на основу резултата студије Каплана и сар.

Довољна величина узорка да би се открила разлика од 8 јединица SIG при моћи студије 1 - β=0.8 и нивоом грешке α=0.05 износи 33 пацијента по групи, односно укупно 66 пацијената за целу студију.

Статистичка обрада података: У овој студији биће коришћене дескриптивне и аналитичке статистичке методе. Од дескриптивних биће коришћени апсолутни и релативни бројеви, мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана) и мере дисперзије (SD, I). Од аналитичких метода биће коришћени тестови разлике (t тест, Mann-Whitney U тест, Hi -

квадрат тест) и анализа повезаности (Бинарна логистичка регресија). Поред овога, биће конструисане ROC криве, ради процене које од испитиваних варијабли имају дискриминишућу моћ за предикцију mortalитета. Све анализе у којима је p вредност мања од 0.05 биће сматране значајним. Резултати ће бити и графички приказани помоћу кружног, стубичастог и боксплот дијаграма. Прецизност у предикцији исхода лечења са прогностичким моделом биће исказане калибрацијом и табелама стратификације ризика. За статистичку обраду биће коришћен SPSS 12.0 (Чикаго, Илиноис) софтверски пакет.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Од предложене студије очекује се да покаже колико су снажно конвенционалне ацидо-базне варијабле повезане са исходом лечења критично оболелих пацијената. Такође, очекујемо да студија покаже да неизмерени анјони одређивани уз помоћ Stewart-Figge методологије (SID, SIG) , омогућавају адекватну процену предикције mortalитета критично оболелих пацијената.

2.9 Оквирни садржај дисертације

За истраживање примениће се ретроспективна опсервациона аналитичка студија, док ће узорак чинити критично оболели пацијенти на механичкој вентилацији који су хоспитализовани у Одељење интензивне неге и реанимације, Клиничког центра Крагујевац, у периоду од 01.01.2012. до 01.10.2012. године. Предложена студија има за циљ да утврди да ли су конвенционалне ацидо-базне варијабле повезане са mortalитетом критично оболелих пацијената у јединици интензивне неге; да ли су SID/SIG бољи предиктори mortalитета од конвенционалних ацидо-базних варијабли и да одреди све значајне

предиктивне факторе ацидо-базне равнотеже за 28-дневни морталитет у јединици интензивне неге. Истраживање прогностичког значаја неизмерених анјона у овој популацији критично оболелих пацијената помогло би у бољој идентификацији пацијената са лошијом прогнозом, као и у идентификацији ацидо-базних поремећаја који се стандардном интерпретацијом варијабли метаболичког статуса не могу открити.

2.10. Име ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **проф. др Јасну Јевђић**, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Анестезиологија, реаниматологија и интензивна терапија. Проф. др Јасна Јевђић поседује стручне и научне компетенције, које су комплементарне са предметом и методологијом истраживања.

2.11 Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Анестезиологија, реаниматологија и интензивна терапија.

2.12 Научна област чланова комисије

1. Проф. Др Јасна Јевђић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Анестезиологија, реаниматологија и интензивна терапија, председник

2. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

3. Проф. др Маја Шурбатовић, редовни професор Војномедицинске академије у Београду, за ужу научну област Анестезиологија, реаниматологија и интензивна терапија, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и остварене публикације, др Милош Нововић испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању 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 са циљем да се утврди, да ли су „неизмерени анјони“ одређивани помоћу Stewart-Figge методологије (SID, SIG), бољи предиктори mortalитета од конвенционалних ацидо-базних варијабли.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од особитог научног и практичног значаја, обзиром да постоји непоузданост по прогностичкој корисности неких од изведених ацидо-базних варијабли, тако да се доводи у питање њихов биолошки значај. Овом студијом ће се утврдити сви значајни предиктивни фактори ацидо-базне равнотеже за 28-дневни mortalитет у Јединици интензивне неге.
4. Комисија предлаже Изборном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Милоша Нововића под називом „Предикција mortalитета „неизмереним анјонима“ код критично оболелих болесника”, и одобри њену израду.

Чланови комисије су:

1. Проф. Др Јасна Јевђић, ванредни професор Факултета медицинских наука,
Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Анестезиологија, реаниматологија и
интензивна терапија, председник

.....

2. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука,
Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

.....

3. Проф. др Маја Шурбатовић, редовни професор Војномедицинске академије у
Београду, за ужу научну област Анестезиологија, реаниматологија и интензивна терапија,
члан.

.....

У Крагујевцу, ...12.2012. године