

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-287913, од 25. 03. 2015. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Тање Продовић, под називом:

"Идентификација предиктора морталитета пацијената са преломом кука старије животне доби"

На основу одлуке Наставно научног већа, формирана је Комисија у саставу:

- 1. Проф. др Сања Коцић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Социјална медицина, председник
- 2. Проф. др Бранислав Тиодоровић** редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Епидемиологија, члан
- 3. Доц. др Марко Кадија**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

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

2. ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат др мед. Тања Продовић, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

Др Тања Продовић је рођена 11. 04. 1979. године у Приштини. Завршила је средњу медицинску школу „Доктор Миленко Хацић“ у Нишу 1998. године. Медицински факултет Универзитета у Нишу завршила је 2005. године, просечном оценом 9,00 (оцена 10 на дипломском испиту). Приправнички стаж у трајању од једне године одрадила је у Клиничком центру Ниш и након тога успешно положила стручни испит. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписала је 2009. године,

смер Превентивна медицина. Усмени докторансткни испит положила је 2012. године са оценом 10 (десет).

По положеном приправничком испиту обављала волонтерски рад у својству лекара у КЦ Ниш, на одељењу Анестезије и реанимације у трајању од годину дана; након уписаних докторских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, годину дана радила као сарадник у настави на предмету Епидемиологија; сарадник-предавач „Прве помоћи на радном месту“ Бизнис академије у Нишу; као и волонтерско ангажовање у својству лекара Првог српског Црквено-играчког ансамбла „Бранко“ у Нишу. Од јуна месеца је на специјализацији из Анестезије, интензивне терапије и реанимације. Говори енглески и шпански језик.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: "Идентификација предиктора mortalитета пацијената са преломом кука старије животне доби"

Предмет: утврдити који догађаји су уско повезани са смртним исходом и који су то фактори који највише утичу на појаву тог догађаја. Знајући ове факторе могу се дефинисати групе високог и ниског ризика за развој посматраног смртог исхода.

Хипотеза: Хипотетички оквир истраживања заснива се на следећим поставкама:

Да би утврдили да ли ће код болесника/испитаника да дође до лошег исхода неопходно је да сазнамо које су то важне карактеристике (предиктори, експланатори) које су директно повезане са развојем посматраног догађаја. Познајући ове факторе можемо да дефинишемо групе високог и ниског ризика за развој посматраног смртог исхода.

- с обзиром на све већу старосну доб целокупне популације, очекује се већи број пацијената са преломом кука. Намеће се питање да ли су старост и пол независни предиктори шестомесечног mortalитета или услови везани за њих (мултикоморбидитет, мулти и психотропна медикација, мобилност пре прелома, тип фрактуре...) имају значаја као удружни фактори.

- код ових пацијената примећене су значајне промене у преоперативним лабораторијским, хемодинамским, клиничким параметрима, па се поставља питање да ли ови параметри имају утицаја на прогнозу? Да ли код таквих пацијената, присутна патолошка стања могу утицати, више од других на витални и функционални статус пацијента, већу појаву озбиљних касних компликација и вишу стопу смртности;

- на који начин болничко лечење (врста терапијског приступа, тип операције, анестезија, оперативно кашњење) утиче на појаву компликација и mortalитет, и који од ових фактора има највећи утицај на исход лечења?

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидату је прихваћен један рад у целини за штампу у **научном часопису међународног значаја (SCI листа) у коме је први аутор**, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Tanja T. Prođovic, Branko Ristic, Nemanja Rancic, Zoran Bukumiric, Zeljko Stepanovic, Dragana Ignjatovic-Ristic. Factors influencing six-month mortality rate in patients with a hip fracture. Zdravstveno Varstvo 2016; Issue 2. (M23=3 бода)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Преломи кука су један од најчешћих узрока морбидитета, инвалидитета, али и морталитета у старијој добној групи. Довољно је и летимично посматрање медицинских статистика развијених земаља, да би се наслутио социјално-медицински значај ове повреде. У погледу назива прелома у области проксималног крајка бутне кости јављају се неслагања у литератури. Одговарајући назив би био прелом горњег крајка бутне кости. Овај термин подразумева све преломе фемура од главе до нивоа 5 цм испод малог трохантера. У општој конверзацији најчешће се користи термин прелом кука као синоним за ове преломе, а такође је укључен у номенклатури кључних речи при међународним медицинским базама података (hip fractures)

Процењује се да на сваких 20 секунди неко доживи прелом кука, од којих једна петина умре током прва три месеца после прелома (резултати мета анализа су показале повећан релативни ризик од смртог исхода (RR=5,75 код жена, RR=7,9 код мушкараца). Другим речима, на сваких 5 минута, у свету четири смрти су због остеопоротичног прелома кука. Ови подаци су последица више фактора, а пре свега прогресивног раста дужине живота. Промена демографске структуре и раст броја старих лица рефлектоваће се на повећање броја прелома кука, са проценама да ће се укупан број ових прелома, широм света повећати са 1,26 милиона у 1990 на 2,6 милиона до 2025, све од 4,5 до 6,3 милиона до 2050 године. Студије у последњих неколико деценија показале су географске варијације у учесталости прелома кука широм света, тако је су евидентније са удаљавањем од екватора, достижући највишу инциденцу на северу Европе у региону Скандинавије, док су најмање стопе у медитеранским земљама. Интернационалне разлике у инциденцији и морталитету би за објашњење могле да имају и генетске факторе и факторе спољашње средине, али студије миграната указују на то да изложеност факторима средине има значајну улогу.

Особа са прелом кука се карактерише тиме да је носилац хроничних, мултисистемских, више или мање контролисаних болести, (са просеком од 3,7 коморбидитета), са високим процентом когнитивних оштећења, и коришћења мултимедикаменатозне терапије. Упркос напретку у лечењу прелома кука, у неким ситуацијама ова повреда и даље се може сматрати „нерешен прелом“ (израз који је дао *Speed K* још 1935. године), јер постоје многи фактори који се морају узети у обзир приликом одлучивања шта би требало да буде оптималан третман за сваког пацијента понаособ.

Посебан интерес заслужује познавање предиктора морталитета који могу бити од помоћи у идентификовању болесника у ризику и на тај начин утврдити планове лечења. Предиктори морталитета пацијената са преломом кука, могу да се класификују (узимајући у обзир време на које се може деловати на њих), на факторе присутне на пријему (демографски, социјални, медицински, когнитивни статус, тип прелома...), фактори зависни од болничког учинка (врста терапијског приступа, тип операције, анестезија, оперативно кашњење итд.) и факторе на отпусту пацијената (појава компликације, функционални статус на отпусту).

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај: У нашој земљи врло су оскудна истраживања која су се бавила проценом учесталости ове повреде, и идентификацијом важних карактеристика (предиктора,

експланатора) које су директно повезане са развојем смртог исхода као посматраног догађаја. Идентификација пацијената са повећаним преоперативним ризиком од постоперативних компликација или лошег исхода могу бити од велике користи у свакодневној клиничкој пракси. Управо категоризација пацијената би могла бити од помоћи у спровођењу превентивних мера разних врста (оптимизација хемодинамских и респираторних поремећаја, превенција делиријума, додаци исхрани, превенција декубиталних улкуса, тромбоемболијских компликација ...) тако да је ова студија део идентификационе стратегије.

Циљеви истраживања:

Основни циљ овог истраживања био би идентификација главних предиктора морталитета са освртом на демографске, биолошке, клиничке, функционалне, менталне, параметре третмана, друштвене и социјалне факторе и поређење резултата са подацима објављеним од стране аутора који се баве истим питањем.

Остали циљеви:

- да се утврди инциденца прелома кука у јасно дефинисаној популацији пацијената у градовима (Крагујевац, Ниш) у посматраном периоду;
- да се пореде утврђене стопе инциденције са стопама у овим градовима, као и стопама земаља у окружењу;
- да се утврде главне демографске, социјалне, клиничке карактеристике пацијената са преломом кука, евентуални коморбидитет (кардиоваскуларне, психијатријске, ендокринолошке, неуролошке болести...) које компликују преоперативну припрему, оперативно лечење и постоперативни опоравак,
- да се утврде врсте и учесталост употребе лекова;
- проценити везе између преоперативних коморбидитета и ризика за развој постоперативних компликација и морталитета,
- да се утврде основне карактеристике прелома (механизам и место повређивања, страна, тип) могућа сезонска варијација у јављању; најчешће коришћена метода лечења;
- анализирати дужину потребне хоспитализације на ортопедским одељењима (подељену на преоперативни, постоперативни и укупни период); са посебним освртом на оперативно кашњење
- да се утврди стопа морталитета (посматрајући болнички (интрахоспитални) и касни (до 6 месеци од прелома);
- да се пореде утврђене стопе морталитета са стопама у овим градовима, као и стопама земаља у окружењу;

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Описано је мноштво променљивих које утичу на исход лечења пацијената са преломом и неке од њих су: пол, старост, присуство више болести пре прелома, ASA (American Society of Anesthesiologists) скор, хемодинамски поремећаји, врста третмана (оперативни или неоперативни), врста хируршке технике, оперативно кашњење (дефинисано као интервал од три или више календарских дана од тренутка пријема у болницу), психички и функционални статус пре прелома. Ризик од смртог исхода после прелома кука сличан је

ризиком од рака дојке, достижући 5% у акутној фази и између 15 и 25% после једне године. Управо ове стопе остале су непромењене у последњих четири деценије, крећући се у распону од 1,6-5,5% за болнички морталитет, 4,7% у року од 30 дана после прелома, од 11-23% на шест месеци (ризик од смрти је највећи између другог и шестог месеца после повреде), до 22-36% на годину. Постоји јасна потреба да се смањи број прелома кука јер представљају један од најозбиљнијих проблема са којима се суочава данашње друштво, због своје високе инциденце и насталог инвалидитета и морталитета.

2.7. Методе истраживања

А) Врста студије

Истраживање ће се обавити у виду мултицентричне, проспективне опсервационе студије. Испитивањем ће бити обухваћени сви болесници са преломом проксималног фемура, хоспитализовани у Клиникама за ортопедију и трауматологију КЦ Крагујевац и Ниш, а који имају боравиште на територији града Крагујевца, односно Ниша. Студијски период је тако замишљен да обухвата време од шест месеци, док шест месеци након повреде, директним контактом са пацијентом (родбином) или преко индивидуалних података Републичког завода за статистику (централног регистра умрлих) проверили би ко је од пацијената у животу, уз дијагнозу непосредног узрока смрти и на тај начин проценили утицај више фактора на шестомесечни морталитет пацијената са преломом кука.

Б) Популација која се истражује

У самом испитивачком циклусу били би укључени само новооболели, тј. пацијенти са акутном повредом. Процена пацијената била би вршена у току прва 24 часа након пријема током кога су анамнестички, клинички, лабораторијски, рендгенолошки обрађени у циљу постављања наведене дијагнозе. Ортопед би при пријему урадио процену свих аспеката повреде, а остале захтеване анализе у зависности од коморбидитета пацијената, урадио би одговарајући лекар специјалиста (најчешће кардиолог, ендокринолог, пулмолог, неуролог, психијатар, нефролог, општи или васкуларни хирург). Све те, као и остале информације везане за пол, старосну доб, тип прелома, тип лечења, врсту оперативног лечења и тип имплантата сакупљани би упитником, посебно дизајнираним за потребе истраживања, као и увидом у историје болести и базе података пацијената хоспитализованих у Клиникама за ортопедију и трауматологију КЦ Крагујевац и КЦ Ниш.

Критеријуми за укључивање били би:

- сви пацијенти са преломом проксималног крајка фемура, старости 65 и више година, хоспитализовани у Клиникама за ортопедију и трауматологију КЦ Крагујевац и КЦ Ниш током периода прикупљања података, а који имају место пребивалишта на територији града Крагујевца и града Ниша
- механизам повређивања – прелом изазван једноставним падом ниског енергетског утицаја (Једноставан пад - неочекивани пад из усправног, положаја седења или хоризонталног положаја, као пад са висине једнаке или мање од 1 метра);

Критеријуми за искључивање били би:

- механизам повређивања – високо енергетска траума (саобраћајни удес, пад са висине веће од 1 метра);
- патолошки прелом настао као последица преегзистирајућег процеса на проксималном крајку бутне кости (метастазе, Paget-ова болест, примарни коштани тумори и др)

В) Узорковање

У испитивање ће бити укључени сви пацијенти лечени на поменутиим клиникама који испуњавају критеријуме описане у претходном одељку. У раду ће бити коришћени и подаци Републичког статистичког завода о становништву Србије према попису становништва из 2012. године ради рачунања стопа инциденце и морталитета прелома кука за утврђени период, као и индивидуални подаци Републичког завода за статистику (централног регистра умрлих). У циљу поређења са другим истраживањима, извршиће се узрасна и полна стандардизација ових стопа.

Г) Варијабле које се мере у студији

Прикупљени подаци биће исти за обе групе и подељени у три групације: *фактори присутни на пријему, фактори зависни од болничког учинка и фактори на отпусту пацијента.*

фактори присутни на пријему

а) подаци о основним демографским карактеристикама (пол, старост, место становања, занимање), биће процењен број свих прелома проксималног фемура, са посебним освртом на учесталост прелома врата бутне кости и инертрохантерних прелома, укључујући анализу по полу, узрасту, месту сталног боравка, анатомској локацији прелома, механизму и месту повређивања, удружене повреде, сезони јављања, самосталности у активностима дневног живота (ADL index);

б) биолошки и клинички параметри

крвна слика (хемоглобин, хематокрит, еритроцити, тромбоцити);

биохемијски параметри (глукоза, креатинин, уреа, хлор, натријум, калијум, ензими);

електрокардиограм (ЕКГ)-дефинисаће се било који патолошки ЕКГ представљен поремећајима ритма, фреквенције, или појава патолошких таласа.

в) медицинска историја пацијента- болести груписане у категорије

г) број и врста узетих лекова

д) класификација Америчког удружења анестезиолога (ASA):

ASA I: пацијент са добрим здрављем

ASA II: пацијент са благим или умереним системским болестима

ASA III: пацијент са тешким системским болестима, али нису константна претња по живот.

ASA IV пацијенти са тежим системским болестима које су константна претња по живот.

ASA V: пацијент на самрти.

фактори зависни од болничког учинка

1. анализирати дужину хоспитализације на ортопедским одељењима (подељену на преоперативни (дужина чекања на операцију дефинисану као разлика календарских дана од дана операције до датума пријема), постоперативни (односно од операције до отпуста) као и укупна дужина хоспитализације.
2. врсти терапијског приступа (оперативни, конзервативни)
3. разлог неоперативног лечења или врсте спроведене интервенције:
Хируршка / ендопротеза – тип AustinMoore, биартикуларна, тотална (са и без цемента)
Остеосинтеза – слободни завртњевци, DHS, gamma klin, Митковићев унутр.фиксатор, екстрафокални фиксатор
4. врсте анестезије: општа анестезија или регионална анестезија

фактори на отпусту пацијента

- озбиљне компликације су: инфекције оперативне ране, реоперације, дубока венска тромбоза, плућни емболизам, декубитални улкуси, кардиолошке компликације, пулмолошке компликације, респираторне инфекције, дијареја, уринарне инфекције.
- исход лечења на отпусту - способан за самосталан ход са штакама, самосталан ход са ходалицом, ход само уз помоћ другог лица, везан за колица, везан за кревет
- морталитет праћен као болнички (интрахоспитални) и касни (до 6 месеци од прелома);

Независне варијабле: демографске карактеристике болесника (пол, старост, место становања, занимање); анатомска локација прелома и механизам повређивања; функционално и ментално стање пре повређивања; класификација Америчког удружења анестезиолога

Зависне варијабле: врста терапијског приступа (оперативни, конзервативни); морталитет праћен као болнички (интрахоспитални) и касни (до 6 месеци од прелома);

Збуњујуће варијабле: сви фактори који додатно могу усложити или компликовати анализу предвиђених параметара праћења (пре свега биолошки и клинички параметри; број и врста коморбидитета, број и врста узетих лекова; дужина хоспитализације; оперативно кашњење; врста хируршке технике и врата анестезије, озбиљне компликације...)

Д) Снага студије и величина узорка

Величина узорка је прерачуната на основу података из студија слично дизајнираних о вредностима стопа шестомесечног морталитета пацијената са преломом кука узимајући вероватноћу α грешке - 0,05 и снагу студије - 0,80; користећи статистички програм G*Power 3.1.5 (FranzFaul, UniversitätKiel, Germany). Израчуната је потребна величина узорка z тестом за две независне пропорције, како би се пронашла значајна разлика у овим стопама хируршки и конзервативно третираних пацијената. Задовољавајућа величина узорка у овој студији је $N=242$.

Б) Статистичка обрада података

Статистичка анализа ће бити рађена у статистичком програму R (верзија 2.15.1 (2012-06-22) - "Roasted Marshmallows"; Copyright (C) 2012 The R Foundation for Statistical Computing; ISBN 3-900051-07-0). Сви подаци биће приказани и анализирани адекватним математичко-статистичким методама примереним типу и врсти података. За дескрипцију нумеричких података користиће се дескриптивне методе и то аритметичком средином и медијаном од средњих вредности, а од мера варијабилитета стандардном девијацијом, коефицијентом варијације и стандардном грешком, као и минималном и максималном вредношћу. Релативни бројеви ће бити приказани у свим табелама.

За поређење средњих вредности континуалних варијабли користиће се Studentovt-тест за мале независне узорке, односно алтернативним непараметријским тестом уколико резултати не прате нормалну расподелу, што ће бити утврђено помоћу Kolmogorov-Smirnovтеста. Хи - квадрат (χ^2) тест ће бити коришћен за упоређивање разлика учесталости категоријски хваријабли у групи преживелих и са смртним исходом, односно Фишеров тест када је учесталост појединих категорија мала. Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли, као и међусобна интеракција предикторских варијабли, биће испитана логистичком регресијом. Ризик ће се оцењивати помоћу величине OR (odds ratio), са 95% интервалом поверења. Све варијабле код којих се утврди статистички значајна разлика ($<0,1$) према предходним тестовима, ући ће у дефинитивни модел мултиваријантне логистичке регресионе анализе. Да би утврдили најважније факторе који непосредно утичу на појаву посматраног догађаја користићемо униваријантне и/или мултиваријантне статистичке методе. Статистички значајним сматраће се сви резултати где је вероватноћа хипотезе мања од 5% ($p < 0.05$). Сви статистички прорачуни биће урађени и приказани табеларно и графички.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

За очекивати је да се и у нашој студији као и у већини других студија као главни предиктори морталитета идентификују: мушки пол, узраст, врста и већи број коморбидитета, ASA скор, и други. Постоји довољно доказа да су клиничко стање пре прелома и периоперативно управљање овим стањем, од кључног значаја за постизање оптималног функционалног опоравка и најефикаснији су критеријуми за предвиђање морталитета. Идентификација пацијената са повећаним преоперативним ризиком од постоперативних компликација или лошег исхода могу бити од велике користи у свакодневној клиничкој пракси.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Реално је очекивати да ће резултати истраживања пружити увид у распрострањеност прелома кука као најрепрезентативнијег представника остеопоротичних прелома. Они би требало, управо због великог здравственог и друштвено-економског значаја, да помогну у детекцији епидемиолошких високоризичних групација, развијању програма превенције, а у случају настанка прелома и спровођење неопходне дијагностике и терапијских мера. Прелом кука у старих, треба посматрати и решавати са интердисциплинарног становишта, а не као изоловани ортопедски проблем.

2.10. Име ментора

За ментора се предлаже **проф. др Бранко Ристић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија. Проф. др Бранко Ристић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Превентивна медицина

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Сања Коцић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Социјална медицина, председник
2. **Проф. др Бранислав Тиодоровић** редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Епидемиологија, члан
3. **Доц. др Марко Кадија**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Тање Продовић комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука и законом о Универзитету 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 које има за циљ идентификацију предиктора морталитета пацијената са преломом кука у нашој популацији
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Тање Продовић бити од великог научног и практичног значаја у смислу проучавања ових предиктора управо због великог социјално-медицинског значаја ове повреде.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Тање Продовић под називом „**Идентификација предиктора морталитета пацијената са преломом кука старије животне доби**“ и одобри њену израду.

Чланови Комисије:

- 1. Проф. др Сања Коцић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Социјална медицина, председник

- 2. Проф. др Бранислав Тиодоровић** редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Епидемиологија, члан

- 3. Доц. др Марко Кадија**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

У Крагујевцу, 16. 12. 2015.