

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
БРОЈ: 61206-5220/2-15
ДАТУМ: 07.04.2016.
Б Е О Г Р А Д

УНИВЕРЗИТЕТУ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Поштовани чланови Већа,

Поступајући по сугестијама Већа научних области Универзитета у Београду са седнице одржане 24. новембра 2015. године достављамо Вам на поновно разматрање предмет за следећег кандидата:

Др Звездан Стефановић, назив теме „Транскултани парцијални притисак кисеоника у процени ефикасности хипербаричне оксигене терапије за исход лечења дијабетичног стопала“. Предмет је враћен са примедбом да Комисија у примереном року достави допуњен извештај у коме ће бити извршена селекција испитаника и прецизиран очекивани научни допринос.

Узимајући у обзир овај закључак достављамо Вам коригован извештај у прилогу према сугестијама.

Срдачно,

ДЕКАН
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

Проф. др Небојша Лалић

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Izveštaj o ispunjenosti uslova i ocena opravdanosti predloga teme za izradu doktorske disertacije

Kandidat: Dr. Zvezdan Stefanović , mr sci med

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 25.12.2014. godine imenovana je Komisija za ocenu podobnosti prijavljene doktorske disertacije "TRANSKUTANI PARCIJALNI PRITISAK KISEONIKA U PROCENI EFIKASNOSTI HIPERBARIČNE OKSIGENE TERAPIJE ZA ISHOD LEČENJA DIJABETIČNOG STOPALA " kandidata dr. Zvezdana Stefanovića u sastavu:

1. Prof. dr Živan Maksimović
2. Doc. dr Petar Popov
3. Prof. dr Branislav Donfrid

Mentor: Prof. dr Tomislav Jovanović

Na osnovu analize priložene dokumentacije u vezi sa temom predložene doktorske disertacije, nakon razgovora sa kandidatom, a prema kriterijumima za procenu podobnosti teme, članovi Komisije podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Podaci o kandidatu:

Zvezdan, Božidara, Stefanović rođen je 28.08.1966. godine u Čačku. Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1986. godine i diplomirao 1992. godine sa prosečnom ocenom 8,76. Zaposlen je kao lekar specijalista opšte hirurgije u KBC „Zvezdara“ Klinika za hirurgiju i kao asistent Stomatološkog fakulteta u Beogradu, za predmet Opšta hirurgija, naučna oblast - kliničko medicinske nauke. Specijalizaciju opšte hirurgije je započeo 1993. godine, a specijalistički ispit je položio 28.10.1998. godine. Magistarske studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisao je 1997/98. godine i odbranio magistarsku tezu 18. 04. 2003. godine, pod nazivom: "Tretman dijabetesnog stopala oksigeno-terapijom". Sada je na funkciji načelnika Odeljenja vaskularne hirurgije

B. Spisak publikovanih radova kandidata objavljenih u celini

Naučni rad objavljen u istaknutom međunarodnom časopisu (M 22)

1. Brajović M, Marković N, Lončar G, Šekularac N, Kordić D, Despotović N, Erceg P, Donfrid B, Stefanović Z, Bajčetić Milica, Brajović Ljiljana, Savić Ž.: The influence of various morphologic and hemodynamic carotids plaque characteristics on neurological events onset and deaths, Scientific World Journal, 2009, 9: 509-521.

Naučni radovi objavljeni u časopisima nacionalnog značaja (M 51)

1. Stefanović Z, Donfrid B, Nikodijević M, 1998, Lečenje proširenih vena donjih ekstremiteta sklerozantnom terapijom, Acta chirurgica Jugoslavica, 45, 1: 42-44.

2. Donfrid B, Stefanović Z, Miladinović M, Dekleva N, 1998, Dijabetična angiopatija - kombinovano lečenje u spasavanju ekstremiteta, Acta chir. Jugoslavica, 1: 14-17.

3. Nikodijević M, Donfrid B, Stefanović Z, Nikodijević P, 1998, Sklopetarna povreda natkolenice sa lezijom krvnih sudova i nerava, Acta chirurgica Jugoslavica, 1: 5-7.

C. OBRAZLOŽENJE TEME:

1. NAUČNA OBLAST: MEDICINA (uža oblast: vaskularna hirurgija, baromedicina).

2 PREDMET RADA:

Hiperbarična oksigena terapija (HBOT) predstavlja primenu kiseonika udisanjem preko maske u specijalnoj komori, u kojoj se postepeno povećava pritisak od atmosferskog (1 ATA) do željene vrednosti povišenog pritiska i potom, po završetku seanse, vraća u prvobitno stanje (1 ATA). Pod tim uslovima dolazi do rastvaranja molekulskog kiseonika u plazmi, po zakonu fizike, što omogućava dostavu kiseonika rastvorenog u plazmi i tamo gde su krvni sudovi okludirani [3,8]. Uobičajene vrednosti pritiska u komori, pri udisanju 100% kiseonika, preko maske su od 2,0 – 2,5 ATA, u trajanju od 60 do 90 minuta. Prosečni broj tretmana (seansi) je od 15-30. HBOT u dijabetičnoj angiopatiji poboljšava snabdevanje perifernih tkiva kiseonikom, ima antibakterijsko (posebno za anaerobnu floru), antiinflamatorno i imunosupresivno dejstvo. Kod pacijenata sa dijabetičnom angiopatijom, udisanjem 100% kiseonika pri pritisku od 1 ATA, transkutani parcijalni pritisak kiseonika (TcPO₂) iznosi <100 mmHg, a u hiperbaričnim uslovima od 2,4 ATA, TcPO₂ iznosi >200 mmHg [4,16]. Hiperbarična oksigena terapija kod ishemičnih rana deluje povoljno na sanaciju rane stimulacijom proliferacije i diferencijacije fibroblasta i povećanim stvaranjem kolagena. Hiperoksigenacija tkiva ubrzava neovaskularizaciju, povećava energetske metabolizam u ishemičnom tkivu i dovodi do smanjenja lokalnog otoka [13,15].

Vrednosti oksigenacije u koži, dobijene određivanjem transkutanog parcijalnog pritiska kiseonika, zavise od stanja lokalne mikrocirkulacije na mestu merenja [7,14]. Određivanje TcPO₂ od značaja je za postavljanje tačne dijagnoze i sagledavanja prognoze periferne okluzivne arterijske bolesti, posebno dijabetične mikroangiopatije.

3.CILJ ISTRAŽIVANJA:

Ciljevi istraživanja u ovoj doktorskoj disertaciji su:

1. procena efikasnosti hiperbarične oksigene terapije primenjene kod bolesnika sa dijabetičnim stopalom (eksperimentalna grupa) u poređenju sa konvencijalnim lečenjem dijabetične ulceracije (kontrolna grupa);
2. određivanje visine parcijalnog pritiska kiseonika pre, u toku i posle primene hiperbarične oksigene terapije transkutanom oksimetrijom predela dijabetičnog stopala i toraksa i poređenje tih vrednosti sa rezultatima zarastanja dijabetične ulceracije.

4. METODE ISTRAŽIVANJA:

Rad predstavlja prospektivnu randomiziranu kliničku studiju ambulantno lečenih bolesnika sa dijabetičnim stopalom, kod kojih će konzilijarno biti utvrđeno, da ne postoji mogućnost hirurške ili endovaskularne revaskularizacije. Ispitivanje će biti sprovedeno u toku 2016. godine u Specijalnoj bolnici za hiperbaričnu medicinu u Beogradu i Klinici za hirurgiju KBC „Zvezdara“ u Beogradu. U ispitivanje će biti uključeno 60 pacijenata podeljenih u dve grupe: grupa A: 30 pacijenata (eksperimentalna grupa), koji će uz konvencionalno lečenje imati i dodatnu hiperbaričnu oksigenu terapiju i grupa B: 30 pacijenata (kontrolna grupa), koja će biti lečena isključivo konvencionalno, zbog prisutne kontraindikacije za primenu barokomore (podatak o spontanom pneumotoraksu, podatak o povredi ili operaciji grudnog koša, astma, hronična opstruktivna bolest pluća, acidoza, povrde i bolesti uva, malignitet, klaustrofobija, trudnoća i dr. [11]). Broj ispitanika je određen na sledeći način: na osnovu podataka iz literature i prosečnog smanjenja površine rane, koje se očekuje u grupi ispitanika izloženih dodatnoj hiperbaričnoj oksigenoj terapiji, bilo bi 20%. Uzimajući u obzir ovo smanjenje površine rane, između napred navedenih uzoračkih populacija ispitanika, i vrednosti $\alpha=0,05$ i $\beta=0,2$ ($\alpha=0,05$ predstavlja nivo značajnosti, $\beta=0,2$ pokazatelj je statističke moći testa), izračunata je potrebna veličina uzorka od po 30 ispitanika.

Konvencionalno lečenje podrazumeva optimizaciju nutritivnog statusa, kontrolu glikemije, hiruršku obradu i previjanje rane i lečenje eventualne infekcije [2].

Protokol selekcije i obrade pacijenata obuhvatiće:

- I. Podatke o pacijentu,
- II. Podatke o rani,
- III. Proceduru tretmana u barokomori.

Podaci o pacijentu:

I-a) Pol, godine starosti, pušenje, trajanje dijabetesa ($<10g$, $10-20g$, $>20g$); način lečenja (tablete/ insulin), regulisana ili neregulisana glikemija i druge komplikacije: neuropatija, retinopatija, hronična bubrežna insuficijencija, hipertenzija, koronarna bolest, cerebro-vaskularna bolest (insult), hiperlipidemija, gojaznost (BMI) [12],

I-b) Opšti internistički pregled,

I-c) RTG pluća,

I-d) Laboratorijske analize: krvna slika sa formulom, fibrinogen, glikemija, HbA1C, urea, kreatinin, C reaktivni protein, glomerularna filtracija.

Podaci o rani:

Dužina trajanje rane, lokalizacija rane (prsti, sredina stopala, peta), površina rane u cm^2 , infekcija, eksudat, granulaciono tkivo, Wagner- ova klasifikacija rane [8], bris rane, udruženost sa hroničnom venskom insuficijencijom, Ankle Brachial index - ABI [1,16], osteomijelitis: da ili ne (RTG stopala u dva pravca).

Kriterijumi na osnovu kojih će pacijenti sa dijagnozom dijabetičnog stopala biti uključeni u studiju su:

1. $ABI \leq 0.6$,
2. Arteriografiju kao dokaz o nemogućnosti revaskularizacije ili
3. MSCT angiografiju kao dokaz o nemogućnosti revaskularizacije i
4. Klasifikacija rane po Wagner-u ≥ 3 .

Procedura tretmana u barokomori:

Ispitanici eksperimentalne grupe (grupa A) imaće 20 seansi HBOT u višemestnoj komori, 6 dana sedmično (pauza nedeljom). Svaka seansa trajaće 70 minuta. Preko maske će udisati 100% kiseonik i biće izloženi u komori pritisku od 2,2 ATA [9].

TcPO₂ će se svakom pacijentu meriti na dve lokacije: na stopalu (proksimalno od ulceracije) i na toraksu (pektoralni predeo) radi eliminacije kardio-respiratornog uticaja na dobijene rezultate. Merenje će se raditi na početku HBOT (prvog dana); na sredini terapije (10- tog dana) i na kraju lečenja (20-tog dana). U toku jedne seanse HBOT vrednosti TcPO₂ beležiće se: pre početka rada komore (nulta vrednost); u 3. minutu (početkom inhalacije 100% kiseonika); u 12. minutu, u 35. minutu, u 60. minutu (postignut i održavan pritisak od 2,2 ATA), i na kraju seanse (70- ti minut). Za merenje parcijalnog pritiska kiseonika koristiće se aparatura „Kontron kolormon plus“ koja je instalirana u višemestnoj komori. Svakom postavljanju elektrode prethodi kalibracija i zagrevanje mesta merenja. Radi pojednostavljenja interpretacije TcPO₂, za svaki rezultat biće izračunat Regionalni perfuzioni indeks ($RPI = TcPO_2 \text{ stopala} / TcPO_2 \text{ toraksa}$) [5].

Predikcione vrednosti RPI za ishod sanacije rane su:

$RPI = < 0.4$ - loš ishod,

$RPI = > 0.6$ - odličan ishod i

$0.4 < RPI < 0.6$ - neizvestan ishod.

Uspeh terapije biće kontrolisan sledećim subjektivnim i objektivnim parametrima:

1. Smanjenje bola,
2. Promena stadijuma ishemije po Fontain- u [17],
3. Zarastanje ulkusne promene (površina i dubina rane),
4. Stanje eventualne lokalne infekcije (bris rane)

Prikupljeni podaci biće uneti u kompjutersku bazu podataka. Radiće se deskriptivna statistika uz korišćenje SPSS-20 IBM statističkog softvera za Windows. Za ispitivanje normalnosti raspodele obeležja koristiće se testovi: Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk.

Za učešće u studiji svi ispitanici će dati pismenu saglasnost. Pacijenti eksperimentalne grupe, za ulazak u barokomoru, treba da imaju i pismenu saglasnost interniste (kardiologa, pulmologa). O svakom pacijentu (ispitaniku) biće vođena foto dokumentacija pre i posle završenog učešća u studiji (kolor digitalne fotografije rane).

5. AKTUELNOST PROBLEMATIKE U SVETU

Dijabetično stopalo je entitet koji udruženo čine dijabetična angiopatija, dijabetična polineuropatija i dijabetična osteoartropatija. Ateromatozne okluzivne promene na arterijama, posebno na malim arterijama (arteriolama) uzrokuju ishemiju perifernih tkiva. Za uspešno lečenje dijabetičnog stopala, terapiju je potrebno usmeriti na sva tri patološka supstrata, a primarno je poboljšati oksigenaciju tkiva [6].

O aktuelnosti ove studije govori i podatak da se svake godine u SAD održava kongres o dijabetičnom stopalu u organizaciji American Association of Diabetes Educators i American Diabetes Association.

Za sprovođenje HBOT potrebna je sofisticirana oprema i edukacija kadrova za rad sa opremom. Broj bolesnika kojima bi ova terapija bila od koristi je veliki, a uslovi za rad ograničeni. Uvođenje transkutanog merenja oksigenacije tkiva u rutinsku praksu, moguće je od samog početka utvrditi individualnu korisnost ovog tretmana, a one koji ne pokazuju korist uputiti na druge načine lečenja.

6. OČEKIVANI REZULTATI :

Očekuje se da rezultati ove studije potvrde ciljeve istraživanja i dokažu da hiperbarični uslovi u barokomori povećanjem koncentracije kiseonika u tkivu periulcerozne regije dovode do:

1. Smanjenja rane po površini i dubini ili potpunog zarastanja rane,
2. Smanjenja broja amputacija, a posebno smanjenje broja visokih amputacija donjih ekstremiteta.

Porast transkutanog parcijalnog pritiska kiseonika (oksigenacije) u periulceroznoj regiji na stopalu, u toku HBOT, u direktnom je odnosu sa procesom zarastanja dijabetične rane. Vrednost TcPO₂ zavisi od postignute visine pritiska u barokomori, od lokalne mikrocirkulacije i kardiorespiratornog stanja pacijenta. Istovremenim merenjem TcPO₂ predela toraksa i predela periulcerozne regije može se izračunati regionalni torako-pedalni perfuzioni indeks (RPI). Vredost RPI manja od 0,4 je loš prognostički znak, veća od 0,6 je dobar prognostički znak, a zarastanje rane je neizvesno ako je indeks između 0,4 i 0,6. Transkutanu oksimetrija je neinvazivni koristan test i treba ga u sklopu HBOT uvesti u rutinsku praksu. Očekivani rezultati ove studije, u ovoj značajnoj oblasti medicine, biće doprinos nauci i praksi.

D. ZAKLJUČAK (obrazloženje opravdanosti teme)

Na osnovu analize priložene dokumentacije, članovi Komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije "TRANSKUTANI PARCIJALNI PRITISAK KISEONIKA U PROCENI EFIKASNOSTI HIPERBARIČNE OKSIGENE TERAPIJE ZA ISHOD LEČENJA DIJABETIČNOG STOPALA" kandidata mr sci. dr Zvezdana Stefanovića značajna i aktuelna, i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima, koja se odnose na lečenje bolesnika sa dijabetičnim stopalom, primenom hiperbaričnog kiseonika. Uvođenje transkutane oksimetrije u rutinsku praksu je novina u našoj sredini koja daje mogućnost, na osnovu objektivnih parametara, individualne procene efikasnosti HBOT. Pozitivne vrednosti regionalnog perfuzinog indeksa (RPI) opravdavaju dalju HBOT bez obzira na težinu stadijuma bolesti, odnosno niske vrednosti RPI ukazuju na loš ishod HBOT i potrebu iznalaženja drugih terapijskih opcija (pravovremene amputacije na raznim nivoima).

Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijla, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da kandidatu dr Zvezdanu Stefanoviću odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

Komisija:

Prof. dr Živan Maksimović

Doc. dr Petar Popov

Prof. dr Branislav Donfrid

U Beogradu 07.04.2016.godine