

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine, broj 5940/5, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

”Faktori rizika za nastanak pneumonija povezanih sa mehani kom ventilacijom u jedinicama intenzivnog le enja”

kandidata dr Bojana Jovanovi a, zaposlenogu Centru za anesteziologiju sa reanimatologijom, Urgentnog centra, Klini kog Centra Srbije u Beogradu

Mentor je Prof. dr Vesna Bumbaširevi

Komentor je Prof. dr Ljiljana Markovi -Deni

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branko Milakovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Nataša Maksimovi , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Biljana Draškovi , profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Bojana Jovanovi a napisana je na ukupno 135 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 27 tabela i šest grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku kao i biografiju kandidata.

U **uvodu** je definisano šta je to pneumonija povezana sa mehani kom ventilacijom kao i klasifikacija ove pneumonijena osnovu vremenskog perioda od zapo injanja mehani kom ventilacije koja se koristila u istraživanju. Navedene su epidemiološke karakteristike trenutno zabeležene u svetu, pre svega incidencija i mortalitet. Detaljno je opisana patogeneza nastanka

pneumonija povezanih sa mehani kom ventilacijom kao i do sada objašnjeni i prou avani faktori rizika sa posebnim osvrtom na traumatizam kao prediktorom za nozokomijalne infekcije uz brojne kofaktore za izmenjen imunski odgovor ali i produženu mehani ku ventilaciju.

Pored toga, opisane su i dijagnosti ke metode, zna aj klini ke procene kao i radiološka i mikrobiološka dijagnostika. Metode uzorkovanja sputuma kao najzna ajnije metode za odre ivanje prouzrokovana pneumonija prikazane sudetaljno sa osvrtom na njihovu senzitivnost i specifi nost kao i aktuelnost. U posebnom delu uvoda, detaljno su opisani naj eš i uzro nici pneumonija povezanih sa mehani kom ventilacijom kao i njihove specifi nosti vezane za nastanak rezistencije na dostupne antibiotike kao vode eg problema u jedicama intenzivnog le enja u svetu i kao zna ajanuticaj na ishod le enja, pre svega mortalitet pacijenata.

Ciljevi radasu precizno definisani. Sastoje se od procene u estalosti pneumonija povezanih sa mehani kom ventilacijom u jedicama intenzivnog le enja kao i odre ivanja faktora rizika vezanih za karakteristike pacijenata na prijemu, za nastanak pneumonija povezanih sa mehani kom ventilacijom uzrokovanih senzitivnim i multirezistentim bakterijama. Tako e kao ciljevi rada navedeni su ishodi le enja bolesnika sa pneumonijama povezanih sa mehani kom ventilacijom prouzrokovanih senzitivnim i bakterijama rezistentnim na antibiotike kao i pore enje ishoda ranih i kasnih pneumonija povezanih sa vešta kom ventilacijom prouzrokovanih multirezistentnim bakterijama i odgovaraju om empirijskom antibiotskom terapijom.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj kohortnoj studiji koja je sprovedena u Urgentnom centru, Klini kog centra Srbije u dve jedinice intenzivnog le enja. Ispitanici su koji su bili na mehani koj ventilaciji duže od dva dana u periodu od 1. januara 2013. do 31. decembra 2014. god. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Eti kog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi upitnici koji su koriš eni u studiji su detaljno opisani, a pojašnjen je i na in skorovanja na samom prijemu pacijenata u jedinice intenzivnog le enja i koji se odnosi na klini ke karakteristike (skoring sistemi i prate e bolesti) kao i inicijalni tretman (kao što su primena masivne transfuzije, vazopresora, intubacija).

Detaljno je opisan postupak podele pacijenata u tri grupe (bez pneumonije i sa ranom ili kasnom formom pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom) na osnovu kliničke slike, CPIS skora kao i radiografskim nalazom. Pacijenti koji su imali pneumoniju u prvih 4 dana mehaničke ventilacije razvili su ranu formu, dok nakon tog perioda nastala bi kasna forma pneumonije. Opisan je i postupak određivanja adekvatnosti empirijske antibiotske terapije na osnovu mikrobiološkog nalaza uzorka sputuma kao i nova klasifikacija prouzročitelja na osnovu senzitivnosti najčešće primenjenih antibiotika empirijski. Navedene su detaljno i metode kojima se prati ishod lečenja pacijenata sa senzitivnim kao i multirezistentnim prouzročiteljem ima kao i primenjenom adekvatnom ili neadekvatnom antibiotskom terapijom, među kojima su sepsa, ARDS (akutni respiratorni distres pluća), relaps patogene kao i reinfekcija drugim prouzročiteljem.

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

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije rezultate koji su proistekli iz rezultata rada. Korisna literatura sadrži spisak od 216 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati obuhvataju 5 odeljaka. U prvom odeljku obrađeni su demografski podaci ispitanika i navedeno je da je prosečna starost pacijenata iznosila $51,6 \pm 19,5$ godina. Od ukupnog broja pacijenata 11,8% bilo starosti 18 – 25 godina, 57,9% je imalo 25 – 65 godina i 30,3% pacijenata je bilo starije od 65 godina. Većina pacijenata (75,2%) je bilo muškog pola. Polovina pacijenata (49,9%) je imala jedan ili više komorbiditeta, a Charlson index za komorbiditet > 1 imalo je 19,8% pacijenata. Najveći broj pacijenata (69,1% pacijenata) je bio traumatizovan. Pri tome je najveći procenat pacijenata imalo politraumu, čak 48,2%, dok je samo sa povredama jednog sistema bilo 22,3%, a sa dva sistema 29,5% pacijenata. Neurohirurške povrede dominiraju u istraživanju. Izolovane povrede glave je imalo 17,5% pacijenata, a udružene povrede glave i drugih sistema 150 (59,8%). Ukupno 57 pacijenata (22,7%) je imalo povrede bez udružene povrede CNS-a. Povredeni pacijenti su imali visoku prosečnu vrednost ISS skora (24,1), od kojih je čak 46,2% pacijenata imalo izraženo teži stepen povreda sa ISS skorom > 24 .

U drugom odeljku obrađene su karakteristike pacijenata na prijemu i prediktori za nastanak pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom (VAP), rane i kasne forme kao i ishodi. U razlici ovih formi i utiče na njihovu prevalenciju u različitim varijablama. Od 363 pacijenta, 152 (41,9%) pacijenta je dobilo pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom. Od te populacije 51,3% pacijenata je dobilo ranu formu VAP-a, dok je 48,7% pacijenata dobilo kasnu formu VAP-a. Prikazano je da su primena masivne transfuzije i vazopresora, kao i kontuzija pluća na prijemu bili češći i kod pacijenata koji su razvili VAP. Pacijenti u komi na prijemu su imali značajno veće šanse da razviju VAP, kao i pacijenti sa GCS skorom ≤ 8 . Takođe, veća vrednost APACHE II skora je bila značajno povezana sa nastankom VAP-a i da su pacijenti sa povredama glave koji je AIS ≥ 3 , povrede grudnog koša i težina povrede grudnog koša (AIS ≥ 3), većom vrednošću ISS skora kao i pacijenti sa operacijom ili imobilizacijom kičme, češće razvijali VAP-a. Kasnu formu VAP-a razvijali su stariji pacijenti sa prosečnim godinama starosti $59,74 \pm 17,7$, pacijenti sa Charlson skorom za komorbiditet ≥ 3 kao i pacijenti sa kardiovaskularnim bolestima. Hemoragijski šok na prijemu, koma, transport iz druge ustanove, kontuzija pluća registrovana na prijemu su značajno češće zabeleženi kod nastanka rane forme. Pacijenti koji su razvili VAP boravili su duže na mehaničkoj ventilaciji i imali su duži boravak u jedinicama intenzivnog lečenja kao i intrahospitalni mortalitet i mortalitetu prvih 28 dana lečenja.

U trećem odeljku su univarijantnom i multivarijantnom statističkom metodom određivani nezavisni faktori rizika za sve forme pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom kao i ishodi. Nezavisni prediktori za nastanak VAP-a prema multivarijantnoj analizi bili su upotreba masivne transfuzije na prijemu, prisustvo kome, GCS ≤ 8 i veći APACHE II skor. Multivarijantnom regresionom analizom došlo se do zaključka da su nezavisni prediktori ranog VAP-a mladi uzrast, GCS ≤ 8 i veći APACHE II skor, a upotreba masivne transfuzije na prijemu, hitna operacija, prisustvo kome, GCS ≤ 8 i veći APACHE II skor, faktori rizika kasnog VAP-a. Međutim, kao nezavisni prediktori multirezistentne forme VAP-a izdvojili su se intubacija u drugoj ustanovi pre prijema u jedinicu intenzivnog lečenja kao i GCS ≤ 8 a u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi faktor rizik za nastanak prošireno rezistentnih bakterija kao uzročnika VAP-a bila je neadekvatna empirijska antibiotska terapija.

U četvrtom odeljku prikazani su i analizirani uzročnici pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom kako opšti tako i oni u ranoj i kasnoj formi i urađena je analiza incidencije i ishoda. Došlo se do zaključka da su gram negativne bakterije, *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella/Enterobacter* spp. complex, bile najčešće izolovani patogeni kod pacijenata sa ranim pneumonijama. Meticilin rezistentni *S. aureus* bio je češće i od meticilin-senzitivnog *S. aureus*-a. Primećeno je da su, u odnosu na nastupen antimikrobne rezistencije uzročnika ranog VAP-a, polovina (54,3%) svih izolata bili prošireno rezistentni. Slična distribucija prouzrokovana primećena je i kod kasne forme VAP-a. Rezistentni patogeni rane forme VAP-a su značajno bili povezani sa većim ukupnim mortalitetom i mortalitetom usled VAP-a.

U petom odeljku rezultata detaljno je obrađena empirijska antibiotska terapija, pre svega u stalnost neadekvatne terapije i ishod. Utvrđeno je da je u grupi traumatizovanih pacijenata najčešće ordinirana neadekvatna empirijska terapija. Takođe je primećeno značajno veći intrahospitalni mortalitet, sepsa usled VAP-a, veća incidencija relapsa i reinfekcije, kao i veći broj dana na mehaničkoj ventilaciji i broj dana u jedinicama intenzivnog lečenja kod pacijenata koji su dobili neadekvatnu empirijsku terapiju. Došlo se do zaključka da je neadekvatna primena antibiotika bila češća kod kasne forme VAP-a zbog veće incidencije multirezistentnih i prošireno rezistentnih sojeva bakterija. Relaps se češće javljao kod rane forme VAP-a kada antibiotik nije bio adekvatan, kao i reinfekcija kao i da su ovi pacijenti češće imali sepsu.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ove teze ukazali su prvo na zastupljenost muškog pola u nastanku VAP-a što je pokazano i ranije (Sharpe i sar.,2014). Najveći procenat pacijenata u studiji (oko 70%) činio je radno sposobni deo stanovništva. Na osnovu rezultata studije može se pretpostaviti da usled saobraćajnog traumatizma, kod kojeg u našoj zemlji i dalje dominiraju povrede motornim vozilima, najviše strada mlada populacija, te se došlo do zaključka da kohorta koja je imala ranu formu VAP-a imala prosek godina $45,29 \pm 20,20$. Od 363 pacijenata, 152 je razvilo VAP, tako da je stopa incidencije VAP-a iznosila 41,9%. To je primećeno u mnogim studijama gde su veliki procenat činili traumatizovani pacijenti. O incidenciji VAP-a u grupi neurotraume (Zygun i sar., 2006) ukazana je korelacija težine povrede i incidencije VAP-a. Incidencija VAP-a u svetu varira između 9-27%, međutim, značajno raste u jedinicama intenzivnog lečenja sa traumatizovanim

pacijentima gde može dostići i 50% (Agbaht i sar.,2007). U ovom istraživanju incidencija rane i kasne forme VAP-a je bila izjednačena što je, jednim delom, u skladu sa mnogim studijama, ali uglavnom sastudijama koje su u većem procentu obuhvatale politraumatizovane pacijente (Leonard i sar.,2016, Antonelli i sar.,1994, Mangram i sar., 2015). Primenjena je visoka incidencija rane forme VAP-a u ovoj studiji i njena korelacija sa težinom povrede pacijenata kao i u drugim istraživanjima (Cavalcanti i sar.,2006, Antonelli i sar., 2016). U ovom istraživanju faktori rizika za nastanak VAP-abilo je prisustvo više od 3 komorbiditeta, traume, primena vazopresora i masivne transfuzije, kome i posebno kada je GCS \leq 8 kao i viši APACHE II skor.U ovom istraživanju pacijenti koji su imali veći i Charlston skor za komorbiditet kao i pratila kardiovaskularna oboljenja su imali značajno veći u incidenciju VAP-a.

Težina povrede, u ovom istraživanju, je direktno povezana sa incidencijom VAP-a što je potvrđeno i u drugim studijama (Chen i sar.,2016, Byun i sar., 2013). Vrednosti ISS skora i APACHE II skora su značajno bili veći kod pacijenata sa VAP-om. Kontuzija pluća registrovana na prijemu pacijenta u JIL je prediktor nastanka VAP-a što je pokazano i u ranijim studijama. Kontuzija pluća korelira sa stepenom povrede grudnog koša i bio je nezavistan je faktor rizika za nastanak VAP-a (Lively i sar., 2016). Pokazano je da pacijenti sa GCS \leq 8 imaju značajno veći u incidenciju VAP-a usled težine povrede i produžene rehabilitacije(Plurad i sar.,2013). Melsen i sar. su publikovali meta-analizu koja je analizirala 24 studije i preko 6000 pacijenata sa VAP-om, i prosečan mortalitet je iznosio 13%, ali su vrednosti između različitih podgrupapacijenata značajno varirale dostižući maksimum od 69% kod hirurških pacijenata i onih sa visokim vrednostima trauma i APACHE II skora (Melsen i sar.,2013).Mortalitet u prvih 28 dana je značajno bio povećan samo u grupi pacijenata koji su imali kasni VAP. Ukupni intrahospitalni mortalitet bio je povećan u obe grupe ali značajnije kod kasne forme VAP-a.

Studija Bronchard i sar. ukazala je da aspiracija pre intubacije značajno utiče na razvoj ranog VAP-a kod traumatizovanih pacijenata i u ovoj studiji 59% pacijenata je intubiran odmah na prijemu (nakon transporta sa mesta nesreće) ili u operacionoj sali, što može da ukaže na odloženo zbrinjavanje disajnog puta (Bronchard i sar.,2004).

U ovom istraživanju prediktori nastanka ranog VAP-a su bili hemoragijski šok na prijemu, koma, transport iz druge ustanove, kontuzija pluća registrovana na prijemu dok su prediktori kasne forme VAP-a bili upotreba vazopresora na prijemu, masivna transfuzija, koma kao i hitna

hirurška intervencija u prvih 24 sata od prijema. Tako e, koma i težina stanja pacijenta na prijemu iskazana APACHE II skorom bili su zna ajni prediktori nastanka i rane i kasne forme VAP-a, na šta je ukazala i studija Mascia i sar. (Mascia i sar.,2008).

Gastmeier i sar. su ukazali na sve ve u u estalost rezistentnih gram negativnih bakterija u studiji koja je obuhvatila preko 300 jedinica intenzivnog le enja (Gastmeier i sar., 2009). U ovom istraživanju zapažena je da u distribuciji uzro nika kako rane tako i kasne forme VAP-a dominira *Acinetobacter* spp. i to 39,7% u ranom i ak 47,6% u kasnom VAP-u. zatim sledi *Pseudomonas* sa sli nom distribucijom i to od 14%, i *Klebsella pneumoniae* sa 12,1% u ranom i 14,6% u kasnom. Meticilin rezistentni *Staphiloccocus aureus* je bio etvrti po u estalosti. Epidemiološka slika, prikazana u ovom istraživanju, ukazuje uticajgeografskogregiona i da se razlikuje ne samo me u susednim zemljama nego i izme u razli itih jedinica intenzivnog le enja u istom regionu (Park i sar.,2005). Me unarodna studija Martin-Loeches i sar. jasno je 2012.god ukazala da je u estalost rezistentnih sojeva sve ve a i to kod pacijenata koji nisu bili u grupi pod rizikom. Dokazanaje i jasna korelacija u estalosti rezistentnih sojeva bakterija i sredina u kojima je prevalencija ve a od 25%, što je pokazano i u ovoj studiji. U EPIC II studiji, potencijalno rezistentni sojevi su izolovani u gotovo 50% slu ajeva infekcija u JIL i bili su uzrok este neadekvatne empirijske antibiotske terapije (Martin-Loeches i sar.,2012, Restrepo i sar.,2013, Vincent i sar.,2009). U zemljama našeg okruženja je sve ve a u estalost *Acinetobacter* spp što je zna ajna promena u odnosu na ranija istraživanja (Koulenti i sar.,2009). U ovoj studiji incidencija *Acinetobacter* spp. je bila ravnomerna u ranoj i kasnoj formi VAP-a.

U ovom istraživanju kod 54 pacijenata (35,5%) je empirijska antibiotska terapija bila neadekvatna, to jest, izolovani patogeni iz uzorkovanog sputuma nisu bili osetljivi na terapiju. Neadekvatna antibiotska terapija je u ve em procentu bila zastupljena kod pneumonija uzrokovanih multirezistentnim sojevima bakterija (67,6% *Acinetobacter* spp.,37,5% *Pseudomonas aeruginosa*, i 88,9% kod *Klebsiella pneumoniae* i MRSA sojeva). Najve a zastupljenost neadekvatne antibiotske terapije bila je kod prošireno rezistentnih sojeva.Gonzalez-Villoria i sar. su ukazali tako e na ovaj problem neadekvatne empirijske terapije (Gonzalez-Villoria i sar.,2016). Neadekvatna empirijska antibiotska terapija uticala je na pove ani intrahospitalni mortalitet u ovom istraživanju kao i u drugim studijama (Park i sar.,2012, Kim i sar.,2014).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Jovanovic B, Milan Z, Markovic-Denic L, Djuric O, Radinovic K, Doklestic K, Velickovic J, Ivancevic N, Gregoric P, Pandurovic M, Bajec D, Bumbasirevic V. **Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre.** Int J Infect Dis. 2015;38:46-51. (IF 2,29; M23)

2. Jovanovic B, Milan Z, Djuric O, Markovic-Denic Lj, Karamarkovic A, Gregoric P, Doklestic K, Avramovic J, Velickovic J, Bumbasirevic V. **Twenty-Eight-Day Mortality of Blunt Traumatic Brain Injury and Co-Injuries Requiring Mechanical Ventilation.** Med Princ Pract 2016;(IF=1,159; M23) DOI: 10.1159/000447566

E) ZAKLJUČAK (Obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Rezultati ovog istraživanja predstavljaju značajan doprinos istraživača u definisanju i boljem razumevanju faktora rizika za nastanak pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom koja predstavlja jednu od najčešćih komplikacija lečenja jedinica intenzivnog lečenja. Nozokomijalne infekcije su među vodećim uzrocima morbiditeta i mortaliteta i predstavljaju problem koji dovodi do produženog boravka pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja, između ostalog, povećavaju i cenu lečenja. Ovo ukazuje na neophodnost uvođenja novih preventivnih mera i razumevanje efikasnosti već primenjenih.

Osim jasnog uvida u značajne faktore rizika koji su obrađeni u ovom istraživanju, obrađeni su i uzroci rane i kasne forme VAP-a, čime se došlo do značajnog podatka o ravnomernoj distribuciji patogena, što značajno doprinosi boljem razumevanju potreba za novim vodičima u kliničkoj praksi. Rezultati istraživanja vezani za primenu antibiotske terapije inicijalno i empirijski jasno ukazuju na neophodnost promene u pristupu, naročito u jedinicama intenzivnog lečenja u kojima postoji jasna zastupljenost određenih patogena, čime bi se pravovremeno primenila adekvatna terapija i poboljšao ishod lečenja ali smanjila stopa reinfekcija i povećanje rezistencije prouzrokovanih.

F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija "Faktori rizika za nastanak pnemonija povezanih sa mehani kom ventilacijom u jedinicama intenzivnog le enja" kandidata Bojana Jovanovi a, predstavlja originalan nau ni doprinos u razjašnjavanju faktora rizika, etiologije, empirijske terapije kao i ishoda pnemonija povezanih sa mehani kom ventilacijom. Rezultati ove disertacije mogu da doprinesu razvoju novih terapijskih strategija i preventivnih mera pre svega u tretmanu pnemonijau jedinicama intenzivog le enja. Po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživa kim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaklju cima, ova disertacija ispunjava sve kriterijume dobro napisanog nau nog rada, zbog ega ova komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziuteta u Beogradu da usvoji pozitivan izveštaj o doktorskoj disertaciji Bojana Jovanovi ai da odobri njenu javnu odbranu.

Mentor:

Prof. dr Vesna Bumbaširevi

Komisija:

Prof. dr Branko Milakovi

Komentor:

Prof. dr Ljiljana Markovi -Deni

Doc.dr. Nataša Maksimovi

Prof dr Biljana Draškovi

Beograd, 5.jul 2016. godine