

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj 3.11.2014, broj 4600/11, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom „**Uspešnost lokalne primene varijanti autolognog fibrinskog lepka u prevenciji komplikacija preponske rane i protetskog implanta aortobifemoralne rekonstrukcije**” kandidata mr. sc. med. dr Siniše Pejki a, vaskularnog hirurga Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Klini kog centru Srbije i klini kog aistenta pri Katedri hirurgije sa anesteziologijom Medicinskog fakultetu u Beogradu. Mentor doktorske disertacije je prof. dr Lazar Davidovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u slede em sastavu:

- 1) **Prof. dr Živan Maksimovi** , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
- 2) **Prof. dr Dušan Kosti** , vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, i
- 3) **Doc. dr Vladan Popovi** , docent 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 doktorske disertacije**

Doktorska disertacija dr Siniše Pejki a napisana je na 105 strana i podeljena na slede a poglavlja: Uvod, Hipoteza, Ciljevi rada, Pacijenti i metode, Rezultati, Diskusija, Zaklju ci, i Literatura. Tekst disertacije ilustrovan je sa 25 slika i propra en sa 35 tabela. Doktorska disertacija sadrži, osim toga, podatke o Komisiji, Sažetak na srpskom i engleskom jeziku, Sadržaj, Biografiju kandidata, i Spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **Uvodu** je pregledno opisana okluzivna bolest aortoilija nog segmenta: 1) osnovna hirurška anatomija; 2) istorijat poznavanja i le enja ovog entiteta; 3) patofiziologija i klini ka slika; 4) morfološka klasifikacija okluzivnih lezija po Brewsteru, i 5) klasifikacija po TASC II dokumentu; 6) terapijske indikacije i izbor metode rekonstrukcije; 7) endovaskularno i hibridno le enje, i 8) hirurško le enje aortoilija ne okluzivne bolesti. Potom je iznet prikaz tehnike aortobifemoralnog bajpasa, njene evolucije i aktuelnog standarda, uz navo enje i komentar kontroverznih tehni kih detalja, kao i definisanje mesta i uloge ovog tipa rekonstrukcije u ukupnom spektru le enja aortoilija ne okluzivne bolesti u savremenoj praksi. Navedene su mogu e komplikacije zarastanja operacione rane u predelu prepone – kao predilekzione lokalizacije za nastanak incizionog morbiditeta vaskularne rekonstrukcije, posebno one koja zahteva implantaciju protetskog rekonstruktivnog materijala. Istaknut je zna aj komplikacija preponske rane kao potencijalnog prekursora infekcije vaskularnog grafta i ovaj problem zatim iscrpno razmotren sa epidemiološkog i klini kog aspekta, sa naglaskom na postoje e opcije i teško e u hirurškom zbrinjavanju. Posebna pažnja posve ena je istorijatu i razvoju koncepta i tehnologije „fibrinskog lepka” i njegovoj rastu oj primeni u savremenoj hirurškoj praksi uopšte, a posebno u vaskularnoj hirurgiji. Kona no, obra ena je logistika i metodologija intraoperativnog dobijanja autolognog fibrinskog lepka upotrebom sistema „Vivostat”, opisane mogu e varijante preparata i iznete teoretske prednosti i aktuelna sporna pitanja vezana za njihovu klini ku primenu.

**Hipoteze** rada su jasno navedene, slede im redosledom po važnosti: 1) Topikalna primena autolognog fibrinskog lepka „Vivostat” smanjuje u estalost komplikacija preponske rane i protetskog implantata aortobifemoralne rekonstrukcije; 2) Primena fibrinskog lepka redukuje koli inu i trajanje postoperativne drenaže preponske rane aortobifemoralne rekonstrukcije; i 3) Dodatak osnovnom preparatu autolognog fibrinskog lepka trombocita ili gentamicina pove ava njegovu profilakti ku efikasnost.

**Ciljevi rada** su precizno definisani i sastoje se, prvenstveno, u ispitivanju uspešnosti lokalne primene fibrinskog lepka u prevenciji komplikacija preponske rane i protetskog implantata aortobifemoralne rekonstrukcije. Kao sekundarni ciljevi rada navedeni su: 1) ispitivanje uticaja topikalne primene fibrinskog lepka na postoperativnu drenažu

preponske rane; 2) poređenje profilaktičke efikasnosti tri varijante lepka: a) osnovnog preparata, b) preparata obogaćenog autoložnim trombocitima, ili c) impregniranog gentamicinom; 3) ekonomska analiza – isplativosti rutinske primene lepka u posmatranoj situaciji; 4) analiza rezultata aortobifemoralnog bajpasa u lečenju okluzivne bolesti uopšte, a posebno 5) utvrđivanje uestalosti komplikacija preponske rane ovog tipa rekonstrukcije i analiza kliničkog toka i značaja tih komplikacija, kao i identifikacija relevantnih faktora rizika.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je studija randomizovanog, kontrolisanog tipa izvedena u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije uz prethodno odobrenje Etičkog komiteta ustanove. Detaljno je opisan postupak selekcije pacijenata, sa kriterijumima za uvršćenje u studiju i isključenje iz iste. Navedena je statistička metodologija korišćena za određivanje veličine uzorka i analizu dobijenih rezultata. Precizirani su parametri posmatrani pre i intraoperativno i izneti u potpunosti intraoperativni protokol dobijanja i primene autoložnog fibrinskog lepka, pri čemu je postupak randomizacije jasno opisan i ilustrovan. Način postoperativnog praćenja je takođe detaljno objašnjen, a pojedine vrste opserviranih komplikacija preponske rane precizno definisane.

U poglavlju **Rezultati** sistematično su izneti i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana pregledno i analitično, uz prikaz nalaza publikovanih studija drugih autora i kritičku komparaciju sa rezultatima doktorske disertacije.

U **zaključcima** se sažeto i ubedljivo iznose ključni nalazi proistekli iz rezultata rada. Konačno, korišćena **literatura** predstavljena je kroz spisak od 422 relevantne reference.

## **B) Kratak opis rezultata studije**

Istraživanje je pokazalo da lokalna primena autoložnog fibrinskog lepka „Vivostat” pre zatvaranja preponske rane aortobifemoralne rekonstrukcije: 1) ne doprinosi rećoj pojavi lokalnih komplikacija zarastanja i 2) ne smanjuje količinu niti trajanje postoperativne drenaže, ali 3) ima profilaktički potencijal u odnosu na incizionu komplikaciju limfatičnog tipa.

Izme u ispitivanih varijanti fibrinskog lepka nije bilo razlike u profilakti koj efikasnosti, kako u pogledu komplikacija zarastanja tako i u odnosu na postoperativnu drenažu preponskih rana.

Rutinska primena autolognog fibrinskog lepka „Vivostat” u prevenciji preponskog incizionog morbiditeta aortobifemoralne rekonstrukcije nije medicinski niti ekonomski opravdana, iako je studija pokazala da je preparat potpuno bezbedan za klini ku primenu, a metod dobijanja i lokalne aplikacije pouzdan i prakti an. Nalazi studije sugerišu da se topikalna primena autolognog fibrinskog lepka „Vivostat” pre zatvaranja preponskih rana primarne aortobifemoralne rekonstrukcije ne može preporu iti kao pomo na tehni ka mera prevencije postoperativnog incizionog morbiditeta.

Istraživanje je pokazalo da se: 1) komplikacije preponskih rana protetske arterijske rekonstrukcije i u savremenoj praksi javljaju sa zabrinjavaju e visokom u estaloš u, i da 2) imaju znatne klini ke i medicinsko-ekonomske posledice: a) zna ajno produžavaju trajanje inicijalne hospitalizacije i b) poskupljuju bolni ko le enje; c) u gotovo slu ajeva dijagnostikuju se odloženo, tek po otpustu, i d) predstavljaju naj eš i razlog rehospitalizacije u ranom postoperativnom periodu.

Kona no, rezultati dobijeni na 120 operisanih pacijenata ukazuju na to da u hirurškom le enju difuzne okluzivne bolesti aortoiliija nog segmenta aortobifemoralni bajpas daje odli an terapijski efekat, sa visokim stopama proto nosti grafta i spasavanja ekstremiteta. S druge strane, ova rekonstruktivna procedura je i dalje optere ena znatnim morbiditetom, posebno onim lokalnog incizionog tipa. Po na enoj u estalosti i pokazanom zna aju, komplikacije zarastanja preponskih operacionih rana nalažu dalje preispitivanje postoje ih i istraživanje dodatnih mera prevencije. U spektru mera konvencionalne profilakse, zna ajno mesto zauzima minimalno trajanje preoperativne hospitalizacije, koja je u studiji pokazala kao jedini zna ajni faktor rizika.

### **C) Uporedna analiza nalaza studije sa podacima iz literature**

U studiji utvr ene stope operacionog mortaliteta, rane postoperativne i srednjoro ne proto nosti aortobifemoralnog grafta i spasavanja ekstremiteta odgovarale su navodima u

literaturi i potvrivali su preovlauju i stav da je aortobifemoralni bajpas, uopšte uzev, procedura veoma uspešna u leenju okluzivne bolesti aortoiliaka nog segmenta (Chiu i sar. 2010). U tabeli 35 pregledno su komparirani rezultati najvažnijih publikovanih serija aortobifemoralnog bajpasa sa nalazima disertacije. Konstatovana je visoka stopa ranog postoperativnog morbiditeta uopšte, a posebno incizionih komplikacija u predelu prepone. Problematično zarastanje preponskih rana zabeleženo je kod svakog četvrtog pacijenta (24,8%, ili 15% svih preponskih incizija), što odgovara navodima u literaturi (Chiu i sar. 2010). Brojni publikovani radovi ukazuju na visoku stopu incizionog morbiditeta preponske rane arterijske rekonstrukcije, kao i na realni potencijal progresije takvih komplikacija u infekciju (rane i) vaskularnog grafta (Antonios i sar. 2006). Više od polovine ukupnog broja zabeleženih komplikacija preponskih rana (60%) razvilo se odloženo, posle prividno nekomplikovane inicijalne faze zarastanja, i dijagnostikovano je tek po otpustu. Subakutni klinički tok znatnog broja incizionih komplikacija posle protetske rekonstrukcije u predelu prepone zapazili su i drugi autori (Mitchell 1999). Nalazi studije tako e potvruju brojne literaturne navode da inciziono postoperativne komplikacije znatno poskupljuju ukupne troškove leenja (O'Brien 2011). Naj eš i tip komplikacija preponske rane utvrđen u studiji bile su limfatične komplikacije (6,4%). Na ena stopa odgovara ve ini literaturnih saopštenja (Twine 2013). Nalazi studije tako e potvruju da perzistentna limfna fistula ili/i limfokela znatno poveavaju rizik sekundarne infekcije rane (svaka tre a limfatična komplikacija preponske rane bila je pra ena razvojem sekundarne infekcije).

U mnoštvu raspoloživih mera prevencije infekcije preponske operacione rane (i, ujedno, vaskularnog grafta) malo je onih ija je efikasnost nesumnjivo dokazana, dok se ve ina praktikuju empirijski i na nestandardizovan na in (Stewart i sar. 2007). Literaturne studije iji rezultati sugerišu efikasne mere prevencije su malobrojne i ve ina autoriteta insistira na operativnoj tehnici, ukljuuju i tu i pomo ne mere poput lokalne primene tkivnih adheziva. Efikasnost fibrinskog lepka, ija primena u tom kontekstu ima višestruko privlačan teoretski potencijal, ispitivana je u svega tri do sada objavljene studije (Hamann 1993; Rüppell 1993, i Giovannacci i sar. 2002) i sve tri su pokazale delotvornost ove mere u odnosu na rane komplikacije preponske rane limfatičnog tipa. U studiji doktorske disertacije je pojava limfnih komplikacija u preponskim ranama tretiranim fibrinskim lepkom bila dvostruko re a

(4,4%) u odnosu na incizije zatvorene konvencionalnom tehnikom (8,8%), a njihova ukupna uestalost (6,4%) znatno manja od stope utvr ene u pomenutim literaturnim studijama. Apsolutni broj zabeleženih limfati nih komplikacija ( $n = 15$ ) nije bio dovoljan da na eni pozitivan trend dostigne nivo statisti ke zna ajnosti, što bi se eventualno moglo o ekivati u ispitivanju na najmanje 4 puta ve em broju ispitanika. Na ena u ustalost infekcije preponske rane (4,7%) približna je onoj utvr enoj u radovima Giovannaccija i sar. (2002) i Ruppella (1993), kao i incidenciji ovog problema saopštenoj u reprezentativnoj savremenoj seriji Otta i sar. (2013). Paradoksalno u odnosu na hipoteti na o ekivanja zasnovana na teoretskim prednostima, „oboga ivanje” lepka dodatnom aktivnom komponentnom (gentamicin, odnosno trombociti) nije se pokazalo efikasnijim u prevenciji odre enih tipova komplikacija preponske rane. Ovi nalazi se posebno detaljno komentarišu i analiziraju mogu i razlozi, u svetlu rezultata studija koje se bave sli nom problematikom (Lawlor i sar. 2011, Saratzis i sar. 2008, i Khalafi i sar. 2008). Posmatraju i spektar i relativnu zastupljenost pojedinih uzro nika infekcije preponskih rana utvr enih u studiji, zapaža se da su dominantnu ulogu, pored stafilokoka, imale Gram-negativne bakterije (enterokok, ešerihija, pseudomas, klepsijela, enterobakter, proteus, acinetobakter). Sli na etiologija infekcije operacione rane arterijske rekonstrukcije utvr ena je i u u obimnoj retrospektivnoj analizi Gastmeiera i sar. (2003), kao i u savremenoj prospektivnoj studiji Turtiainena i sar. (2010).

U postoje em mnoštvu radova koji se bave problemom infekcije operacione rane u vaskularnoj hirurgiji, u injen je pokušaj da se utvrde inioci odgovorni za eš u pojavu ove komplikacije nakon arterijskih rekonstrukcija (izme u 4 i 27,7% u studijama prospektivnog tipa) u odnosu na „ iste” operacije u opštoj hirurgiji (1,5–2,9%). Me u potencijalnim faktorima rizika ispitivanim u doktorskoj disertaciji zna ajnu korelaciju sa otežanim zarastanjem preponskih rana pokazala je jedino preoperativna hospitalizacija: intrahospitalna preoperativna priprema ili ekanje na aortobifemoralni bajpas duže od 1 dan je trostruko pove avalo rizik komplikacija zarastanja preponskih operacionih rana. Negativan uticaj produženog trajanja preoperativne hospitalizacije na ishod hirurške procedure utvr en je u nizu studija, kako u oblasti vaskularne hirurgije (Scriven i sar. 2003, deFreitas i sar. 2012) tako i u drugim hirurškim disciplinama.

**D) Rad objavljen na osnovu rezultata doktorske disertacije**

Pejki S, Dragaš M, Ili N, Konar I, Opačić D, Maksimović Ž, Davidović L. *Incidence and relevance of groin incisional complications following aortobifemoral bypass grafting*. Ann Vasc Surg 2014;28(8):1832–9.

**E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Uspešnost lokalne primene varijanti autolognog fibrinskog lepka u prevenciji komplikacija preponske rane i protetskog implanta aortobifemoralne rekonstrukcije**” dr Siniše Pejkića predstavlja originalni naučni doprinos boljem poznavanju jednog značajnog, hronično prisutnog, i još uvek veoma aktuelnog problema u oblasti kliničke vaskularne hirurgije. Ovim istraživanjem osvetljeni su brojni aspekti preponskog incizionog morbiditeta aortobifemoralne rekonstrukcije i definisana uloga topikalne primene autolognog fibrinskog lepka u njegovoj prevenciji.

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

Na osnovu svega navedenog i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, Komisija predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Siniše Pejkića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 24.11.2014.

Članovi Komisije:

**Prof. dr Živan Maksimovi**

---

**Prof. dr Dušan Kostić**

---

**Doc. dr Vladan Popović**

---

Mentor:

**Prof. dr Lazar Davidović**

---