

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

**ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

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

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 29.10.2014. године, одлуком 01-11320/3-18 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Анализа фактора ризика за настанак оклузије графта код феморопоплитеалног бајпаса“ кандидата Николе Мирковић, у следећем саставу:

1. **проф. др Светозар Сечен**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Хирургија – **председник**;
2. **доц. др Срђан Нинковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија – **члан**;
3. **проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу – **члан**;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Николе Мирковић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Николе Мирковић под називом „Анализа фактора ризика за настанак оклузије графта код феморопоплитеалног бајпаса“, урађена под менторством доц. др Добривоја Стојадиновића, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Анатомија, представља оригиналну студију код нас која се бави испитивањем значајних фактора ризика за настанак оклузије графта код феморопоплитеалног бајпаса.

Значај истраживања је у испитивању утицаја познатих, недовољно испитаних и новооткривених фактора ризика за настанак оклузије графта и велике ампутације екстремитета после феморопоплитеалног бајпаса. Елиминацијом, смањењем и модификацијом утицаја фактора ризика на настанак оклузије графта и велике ампутације екстремитета побољшава се квалитет живота пацијената, смањује

инвалидитет, омогућава бржи повратак свакодневним животним активностима и смањују трошкови здравствене заштите. С обзиром на тешке последице које оклузија графта има на екстремитет који је реваскуларизован и на опште здравље пацијената, њена превенција има велики здравствени значај.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претраживањем биомедицинских база података „PubMed“, „Medline“, „KoBSON“, „SCIndeks“ помоћу кључних речи „femoropopliteal bypass occlusion“, не наилази се на студије сличног дизајна и методолошког приступа.

Истраживање је засновано на савременим научним сазнањима и најактуелнијим трендовима из области васкуларне хирургије, методолошки је добро постављено и на одговарајући начин спроведено. Резултати ове студије ће допринети бољем планирању превенције оклузије графта и велике ампутације екстремитета после феморопоплитеалног бајпаса.

На основу тога Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Николе Мирковић, под називом „**Анализа фактора ризика за настанак оклузије графта код феморопоплитеалног бајпаса**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Никола Мирковић, специјалиста опште хирургије, рођен је 08.01.1976. године у Рашкој. Прву крагујевачку гимназију је завршио 1995. године. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу завршио је 2002. године. По дипломирању, завршио је приправнички лекарски стаж и положио Стручни испит за доктора медицине пред испитном комисијом Министарства здравља Републике Србије. Специјализацију из опште хирургије завршио је 2011. године на Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду. Запослен је у Клиничком центру Крагујевац где ради као специјалиста опште хирургије у Центру за васкуларну хирургију. Студент је постдипломских Докторских академских студија на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и клиничка хирургија. Влада енглеским језиком, а поседује и знање из различитих области рада на персоналним рачунарима.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Научни радови објављени у целини у часописима :

1. **Nikola Mirković, Srđan Stefanović, Slobodan Janković.** The analysis of risk factors for the synthetic femoropopliteal bypass graft occlusions. *Vojnosanit Pregl* 2015; June 72(6): pp.. (in press), (M23 - 3 бода)

2. **Mirković N**, Novaković B, Sretenović Ž, Sretenović S, Đurđević P. Endovenous laser ablation of the great saphenous vein in patients with von Willebrand disease. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research 2013;14(2):77–80., (M52 - 1.5 бодова)
3. **Mirković N**, Ivanov D, Cvijanović R, Gvozdenović Lj, Korica M, Pauković D. Laparoscopic resectosigmoid resection in high-risk patients. Medicina Danas 2011;4-6:128-33., (M53 - 1 бод)
4. Kastratović T, Arsenijević S, Vuković I, **Mirković N**, Aćimović Lj. Granulosa theca cell tumor: A case report and literature review. Medicus 2008; 8(4): 152–55., (M52 - 1.5 бодова)
5. Pešović J, Paunović I, Aćimović Lj, Bogojević R, Stanković B, **Mirković N**, Čanović D. Primarni hiperparatireoidizam: Prikaz tri slučaja. Medicinski časopis 2006; 3:37–42., часопис нема категорију у години објављивања рада

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације одговара урађеном истраживању. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду остали су у највећој мери идентични. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном.

Докторска дисертација специјалисте опште хирургије Николе Мирковић „Анализа фактора ризика за настанак оклузије графта код феморопоплитеалног бајпаса“ садржи следећа поглавља: Увод; Циљеви, хипотезе и значај истраживања; Материјал и методе; Резултати; Дискусија; Закључци; Литература. Рад садржи 6 табеларних приказа, 11 графикона и адекватно је цитирано 148 референци из савремене литературе.

У уводном делу, кандидат је позивајући се на податке из литературе јасно и на адекватан начин изложио актуелне проблеме везане за настанак оклузије графта и ампутације екстремитета код феморопоплитеалног бајпаса:

Најзначајнија компликација након реваскуларизације екстремитета бајпасом је оклузија графта. Оклузија графта се дешава без упозоравајућих симптома. Дугорочна пролазност графта је један од највећих проблема у васкуларној хирургији. На основу преоперативних карактеристика могуће је одредити пацијенте код којих је повећан ризик за настанак оклузије графта након феморопоплитеалног бајпаса, што олакшава хирургу да донесе одлуку о корисности примене бајпаса за пацијента. Такође значајан утицај имају технички аспекти феморопоплитеалног бајпаса, адекватно лечење пратећих хроничних обољења и елиминисање фактора ризика.

Ризик за настанак оклузије графта после феморопоплитеалног бајпаса повезан је са старашћу, полом, расом, клиничким стадијумом болести по Радерфорду, врстом феморопоплитеалног бајпаса (потколени/натколени), врстом графта (вештачки/венски), претходним васкуларним интервенцијама и узнапредовалошћу васкуларне болести, врстом антикоагулантне и антиагрегационе терапије, бројем проходних реципијентних круралних артерија. У литератури су приказани различити и недовољни резултати утицаја преоперативне вредности хематокрита и хемоглобина, параметара коагулације (активирано парцијално тромбoplastинско време и протромбински однос (интернационални нормализовани однос-(ИНР)), пратећих хроничних обољења пацијената, медикаментозне терапије, трансфузије крви периоперативно, вредности педобрахијалних индекса, конзумирања алкохола и никотина.

Оклузија графта након бајпаса се јавља код око 15–35% пацијената у двогодишњем постоперативном периоду и код око 30-50% пацијената у петогодишњем

постоперативном периоду. Оклузија графта се класификује на рану (< 30 дана), интермедијарну (30 дана-2 године) и касну (> 2 године) . Након оклузије феморопоплитеалног бајпаса преживљавање екстремитета је веома лоше.

Рана оклузија графта је узрокована неадекватном селекцијом пацијената, лошим донорским и реципијентним артеријским крвним судовима, неадекватно урађеним анастомозама и врстом употребљеног графта. Рана оклузија графта се према подацима из литературе јавља код 3,7-7,5% пацијената (confidence interval(CI) 5,5, 11,7). Неопходно је интраоперативно препознати техничку грешку и кориговати је. Оштећење ендотела и хиперкоагубилни статус могу довести до настанка ране оклузије графта. Петогодишња пролазност графта након реинтервенције је око 23%, са очувањем екстремитета од око 31%. Очување екстремитета након ране оклузије у току две године је $25\% \pm 10\%$. Велика ампутација екстремитета у раном постоперативном периоду (≤ 30 дана) након феморопоплитеалног бајпаса је неопходна код 4,2% пацијената (CI 2,6, 7,1). Примарна пролазност у раном постоперативном периоду након феморопоплитеалног бајпаса је 92,5%.

У другом поглављу докторске дисертације, јасно су изложени циљеви истраживања :

Циљ истраживања је анализа значајних фактора ризика за настанак оклузије графта и велике ампутације екстремитета после феморопоплитеалног бајпаса урађеног због узнапредовале периферне артеријске оклузивне болести доњих екстремитета. У истраживању су примењене две студије "случај-контрола" са циљем утврђивања значаја појединих фактора ризика (познатих, недовољно испитаних и новооткривених), њихове међусобне интеракције (синергистички утицај потенцијалних фактора ризика) и предлога превентивних мера да би се спречиле наведене компликације.

Одређивана је учесталост оклузије графта и велике ампутације екстремитета после феморопоплитеалног бајпаса урађеног код периферне артеријске оклузивне болести доњих екстремитета.

Анализиран је утицај антикоагулантне и антиагрегационе терапије на пролазност графта и потребу за великом ампутацијом екстремитета после феморопоплитеалног бајпаса урађеног код периферне артеријске оклузивне болести доњих екстремитета.

Постављене су следеће хипотезе истраживања:

1. Постоји статистички значајна повезаност између вредности лабораторијских анализа крви (хематокрита, броја еритроцита, хемоглобина, броја тромбоцита, гликемије, концентрације урее, креатинина, електролита и фактора коагулације) и настанка оклузије графта и велике ампутације екстремитета после феморопоплитеалног бајпаса.
2. Постоји статистички значајна повезаност између пратећих хроничних обољења пацијената (кардиоваскуларна обољења, дијабетес мелитус, цереброваскуларна обољења, хронична ренална инсуфицијенција, бронхијална астма, хронична опструктивна болест плућа, болест јетре, пептичка улкусна болест, малигне болести) и врсте медикаментозне терапије (антихипертензивна, антиагрегациона, антикоагулантна,...) са настанком оклузије графта и велике ампутације екстремитета после феморопоплитеалног бајпаса.
3. Постоји статистички значајна повезаност између претходних васкуларних интервенција, клиничког стадијума периферне артеријске оклузивне болести доњих екстремитета, врсте феморопоплитеалног бајпаса (потколени/натколени), врсте графта (вештачки/венски), стања пролазности реципијентних круралних артерија, врсте анестезије, пратећих компликација и дужине болничког лечења са настанком

оклузије графта и велике ампуације екстремитета после феморопоплитеалног бајпаса.

4. Постоји статистички значајна повезаност између дужине конзумирања алкохола и никотина и настанка оклузије графта, преживљавања екстремитета и велике ампуације екстремитета после феморопоплитеалног бајпаса.

Материјал и методологија подударни су са наведеним у пријави докторске дисертације и презентовани су на одговарајући начин.

Дизајн студије је планиран у облику две ретроспективне опсервационе клиничке студије типа случај-контрола. На основу добијених података анализирали смо факторе ризика за настанак оклузије графта и велике ампуације екстремитета после феморопоплитеалног бајпаса.

Студијску популацију чинили су сви пацијенти који су од јануара 2008. до децембра 2011. године лечени феморопоплитеалног бајпасом због узнатредовале периферне артеријске оклузивне болести доњих екстремитета у Центру за васкуларну хирургију Клиничког центра Крагујевац. Ова студија је ретроспективна, неинтервентна и сваки од хирурга је независно одлучивао о индикацији за оперативно лечење. Примењиван је венски графт (велика сафенска вена) и вештачки графт (Дакрон (InterGard) импрегниран колагеном и који није обложен хепарином; ПТФЕ (VascuGraft) који није обложен хепарином). Код свих пацијената је преоперативно ангиографски анализирана пролазност артерија доњих екстремитета. Праћење пацијената је обављано редовним контролама које су вршене клиничким и ултразвучним прегледом. Оклузија графта након феморопоплитеалног бајпаса је утврђивана на основу клиничког, ултразвучног и ангиографског налаза код пацијената који су долазили на редовне контроле. Код пацијената након оклузије графта код којих је исхемија узнатредовала рађена је велика ампуација екстремитета. Подаци су прикупљени из медицинске документације пацијената. У студију нису укључени пацијенти са некомплетним подацима у историји болести. Извођење студије „Анализа фактора ризика за настанак оклузије графта после феморопоплитеалног бајпаса” одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац (одлука број 01/686, од 19.01.2012. године). Испитаници су били различите полне структуре и старосне доби.

Величина група израчуната је на основу програма G power, на основу следећих почетних параметара: вероватноће грешке типа 1 од 5% ($\alpha = 0,05$) за двосмерно тестирање, снаге студије од 80%, тј. вероватноће грешке типа 2 од 20% ($\beta = 0,2$).

УЗОРКОВАЊЕ У СТУДИЈИ I

Случајеви су пацијенти са оклузијом графта после феморопоплитеалног бајпаса урађеног због периферне артеријске оклузивне болести доњих екстремитета. Контролну групу чине пацијенти без оклузије графта после феморопоплитеалног бајпаса, а који су према полу и старости усклађени са случајевима. Уколико за сваког пацијента из групе случајева постоји више контрола, по случајном принципу изабране су по две, коришћењем RANDBETWEEN функције у програму Microsoft Excel. На основу документације обе групе испитаника анализирали смо у којој мери су били изложени посматраним факторима ризика (независне варијабле).

Варијабле које су мерене у студији

Независне варијабле (узроци):

Преоперативне лабораторијске вредности крви, клинички стадијум болести по Радерфорду, врста феморопоплитеалног бајпаса (потколени/натколени), врста графта (вештачки/венски), претходне васкуларне интервенције, стање проходности

реципијентних круралних артерија, медикаментозна терапија (антиагрегациона, антикоагулантна, антихипертензивна и друга терапија), конзумирање алкохола и никотина.

Зависна варијабла (исход): Оклузија графта после феморопоплитеалног бајпаса.

Збуњујуће варијабле: пол, старост, пратећа хронична обољења (кардиоваскуларна, дијабетес мелитус и друге).

УЗОРКОВАЊЕ У СТУДИЈИ II

Случајеви су пацијенти са великом ампутацијом екстремитета после феморопоплитеалног бајпаса урађеног због периферне артеријске оклузивне болести доњих екстремитета. Контролну групу чине пацијенти без велике ампутације екстремитета после феморопоплитеалног бајпаса, а који су према полу и старости усклађени са случајевима. Уколико за сваког пацијента из групе „случаја“ постоји више „контрола“, по случајном принципу избране су по две, коришћењем RANDBETWEEN функције у програму Microsoft Excel. На основу документације обе групе испитаника анализирали смо у којој мери су били изложени посматраним факторима ризика (независне варијабле).

Варијабле које су мерене у студији

Независне варијабле (узроци):

Клинички стадијум болести по Радерфорду, врста феморопоплитеалног бајпаса (потколени/натколени), врста графта (вештачки/венски), број проходних реципијентних круралних артерија, пролазност предње тибикалне артерије, пролазност задње тибикалне артерије, претходне васкуларне интервенције, медикаментозна терапија (антиагрегациона, антикоагулантна, антихипертензивна и друга терапија).

Зависна варијабла (исход): велика ампутација екстремитета после тибикалне артерије бајпаса.

Збуњујуће варијабле: пол, старост, пратећа хронична обољења (кардиоваскуларна, дијабетес, и друге).

КРИТЕРИЈУМИ СТУДИЈЕ

Критеријуми за укључивање у студију: сви пунолетни пацијенти код којих је урађен феморопоплитеалан бајпас због периферне артеријске оклузивне болести доњих екстремитета.

Критеријуми за искључивање из студије: пацијенти са некомплетном медицинском документацијом.

СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

У статистичкој обради података, континуалне варијабле су презентоване као средња вредност \pm стандардна девијација (SD) у тексту и табелама, а категоријске као пропорција испитаника са одређеним исходом. За поређење средњих вредности континуалних варијабли користили смо Студентов t-тест за мале независне узорке, односно алтернативни непараметријски тест уколико резултати нису пратили нормалну расподелу, на основу Колмогоров-Смирнов теста. Хи-квадрат (χ^2) тест је коришћен за упоређивање разлика у учесталости категоријских варијабли, односно Фишеров тест ако је учесталост појединих категорија била мала. Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на испитивани дихотомни исход (оклузија графта после ФП бајпаса; велика ампутација екстремитета после ФП бајпаса), као и међусобна

интеракција потенцијалних предикторских варијабли, испитани су бинарном логистичком регресијом, а резултати приказани као кориговани однос могућности (Adjusted Odds ratio) са припадајућим 95% интервалом поверења. Примењена су искључиво двосмерна статистичка тестирања. Статистички значајним сматрани су сви резултати где је вероватноћа хипотезе била мања од 5% ($p < 0,05$). За клинички значајну повезаност узрока и исхода узета је вредност $OR > 1$ и $OR < 1$, а да при томе његовим 95% интервалом поверења (95% confidence interval-CI) није обухваћена јединица. Сви статистички прорачуни су урађени помоћу комерцијалног, стандардног програмског пакета SPSS, верзија 18.0 (SPSS software V.18.0).

Значај појединих фактора ризика за појаву праћеног исхода и њихове међусобне интеракције анализирани су методом бинарне логистичке регресије, а резултати приказани сировим и коригованим (за утицај збуњујућих варијабли) односом могућности (шанси) – Odds Ratio, са припадајућим 95% интервалом поверења (95 % CI). Статистички значајним вредностима сматрани су они резултати у којима је вероватноћа нулте хипотезе (H_0) била мања од 0,05.

Резултате које смо добили у истраживању приказали смо табеларно и графички у зависности од група испитаника.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани са 6 табела и 11 графикана. У поглављу Дискусија детаљно су објашњени резултати истраживања и упоређени са литературним подацима других аутора из ове области. Дата су и могућа објашњења добијених резултата у светлу познатих чињеница које се односе на испитивану проблематику. Начин приказивања чини их прегледним и разумљивим.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Николе Мирковић под називом „Анализа фактора ризика за настанак оклузије графта код феморопоплитеалног бајпаса“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Ова докторска дисертација је довела до следећих научних резултата:

- У току планирања реваскуларизационе процедуре на доњим екстремитетима анализом фактора ризика може се предвидети ризик за настанак оклузије графта и велике ампутације екстремитета и упознати пацијент са могућим компликацијама и исходом лечења.
- Врста феморопоплитеалног бајпаса утиче на настанак оклузије графта и ампутације екстремитета након феморопоплитеалног бајпаса.
- Врста графта утиче на настанак оклузије графта и ампутације екстремитета након феморопоплитеалног бајпаса.
- Пратеће кардиоваскуларно обољење код пацијената са ПАОБДЕ је предиспонирајући фактор ризика за настанак оклузије графта и ампутације екстремитета након феморопоплитеалног бајпаса.
- Претходне васкуларне интервенције су фактор ризика за настанак оклузије графта и ампутације екстремитета након феморопоплитеалног бајпаса.
- Клинички стадијум болести по Радерфорду је предиспонирајући фактор ризика за настанак оклузије графта и ампутације екстремитета након феморопоплитеалног бајпаса.

- Врста и број пролазних круралних артерија утичу на настанак ампутације екстремитета након феморопоплитеалног бајпаса.
- АЦЕ инхибитори смањују ризик за настанак ампутације екстремитета након феморопоплитеалног бајпаса.
- Бета блокатори смањују ризик за настанак ампутације екстремитета након феморопоплитеалног бајпаса.
- Рана идентификација фактора ризика, њихова елиминација и модификација смањују учесталост оклузије графта, ампутације екстремитета и инвалидитета пацијената након феморопоплитеалног бајпаса.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Значај ове студије је у испитивању утицаја до сада непознатих фактора ризика за настанак оклузије графта после феморопоплитеалног бајпаса. С обзиром на тешке последице које оклузија графта има по екстремитет који је реваскуларизован и на опште здравље пацијената, њена превенција има велики здравствени значај. Резултати ове студије би допринели бољем планирању превенције појаве оклузије графта после феморопоплитеалног бајпаса. Значај студије се састоји у раној идентификацији фактора ризика, елиминацији и превентивном деловању на факторе ризика са последичним смањењем настанка оклузије графта, ампутације екстремитета, смртности и инвалидитета пацијента.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати испитивања значајних фактора ризика за настанак оклузије графта код феморопоплитеалног бајпаса су публиковани у часопису од међународног значаја. Планирано је и да остали резултати овог истраживања буду публиковани као оригинално истраживање у часописима од међународног значаја.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену завршене докторске дисертације кандидата специјалисте опште хирургије Николе Мирковић под називом „Анализа фактора ризика за настанак оклузије графта код феморопоплитеалног бајпаса“, оцењује да је истраживање у оквиру тезе утемељено на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација специјалисте опште хирургије Николе Мирковић, урађена под менторством доц. др Добривоја Стојадиновића, представља оригинални научни допринос у утврђивању значајних фактора ризика за настанак оклузије графта код феморопоплитеалног бајпаса.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторску дисертацију под називом „Анализа фактора ризика за настанак оклузије графта код феморопоплитеалног бајпаса“ кандидата Николе Мирковић позитивно оцени и одобри њену јавну одбрану.

КОМИСИЈА:

.....
проф. др Светозар Сечен,
редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Новом Саду
за ужу научну област Хирургија

.....
доц. др Срђан Нинковић,
доцент Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу
за ужу научну област Хирургија

.....
проф. др Слободан Јанковић,
редовни професор Факултета медицинских
наука Универзитета у Крагујевцу
за уже научне области Фармакологија са
токсикологијом и Клиничка фармација

У Крагујевцу, 10.11.2014. године