

**ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

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

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 24.06.2015. године, одлуком 6526/3-5 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „ Фактори који утичу на интрахоспитални морталитет код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III “ кандидата др Николе Фатић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Драган Марковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Васкуларна хирургија – председник;
2. **Доц. др Небојша Тасић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина–члан;
3. **Доц. др Славчо Тончев**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу ужу научну област Хирургија–члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Николе Фатића 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 др Николе Фатића под називом „Фактори који утичу на интрахоспитални морталитет код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III “, урађена под менторством Проф. др Душана Костића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија-васкуларна хирургија, представља оригиналну студију код нас и у свету, која се бави испитивањем фактора ризика који утичу на интрахоспитални морталитет код пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III.

Значај истраживања је у испитивању утицаја недовољно испитаних и новооткривених фактора ризика за интрахоспитални морталитет код пацијента са

акутном дисекцијом аорте тип III. У стручној пракси, одговори на ова питања ће имати значаја, у идентификацији високоризичних болесника, којима је потребна додатна пажња и нега, као и у одабиру адекватнијег начина лечења за болеснике са повећаним ризиком од интрахоспиталног морталитета. Све то би требало значајно да смањи интрахоспитални морталитет са тренутних 13% у првих 14 дана након дисекције аорте и хоспитализације оваквих болесника.

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 „acute type III aortic dissection; in-hospital mortality, multi-slice computed tomography, entry, reentry, false lumen, risc factors“, 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 идентификацији високоризичних болесника, којима је потребна додатна пажња и нега, као и одабиру адекватнијег начина лечења за болеснике са повећаним ризиком од интрахоспиталног морталитета.

На основу тога Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Николе Фатића, под називом „Фактори који утичу на интрахоспитални морталитет код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III“, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Никола Фатић рођен је 20-ог децембра 1984. године у Никшићу, Црна Гора. Медицински факултет Универзитета у Београду уписује 2003. године а завршава, прије прока у априлу 2009. године као први студент у генерацији са просечном оценом 9,63/10. Сада је на четвртој години специјализације из васкуларне хирургије, ментор Проф. др Лазар Давидовић. Последипломске докторске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагијевцу започео је 2012. године на одсеку Клиничка и експериментална хирургија. Кандидат Никола Фатић има најмање три рада као аутор, од којих је бар у једном први аутор и то у раду који је објављен на СЦИ листи и који је садржан у тези.

Б. Списак публикација

Научни радови у целини у часописима са СЦИ листе:

1. Fatic N, Nikolic A, Vukmirovic M, Radojevic N, Zornic N, Banzic I, Ilic N, Kostic D, Pajovic B. Blood groups and acute aortic dissection type III. Archives of Medical Science. 10.5114/aoms.2015.52104. Ahead of print (M22)

2. Ilic N, Banzic I, Stekovic J, Koncar I, Davidovic L, **Fatic N**. Multiple visceral artery aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 10.1016/j.avsg.2015.02.026. Ahead of print (M23)
3. Banzic I, Koncar I, Ilic N, Davidovic L, **Fatic N**. Open surgical repair of aortoiliac aneurysm, left pelvic kidney and right kidney malposition with aberrant vascularisation and compressive syndrome. *Ann Vasc Surg*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2015.02.030> Ahead of print (M23)
4. Markovic M, Dragas M, Koncar I, Banzic I, Pejkić S, **Fatic N**, Davidovic L. Secondary venous aneurysm following intra venous drug abuse. *Vojnosanit Pregl*. 2015. Ahead of print (M23)
5. **Fatic N**, Music D, Zornic N, Radojevic N. Hepatic artery aneurysm developed after Billroth's operation. *Ann Vasc Surg*. 2014 ;28(4):1033.e1-3. doi: 10.1016/j.avsg.2013.09.008. Epub 2013 Oct 31. (M23)

Научни радови у целини у истакнутим међународним часописима:

1. **Fatic N**, Radojevic N, Obadovic J, Juskovic A. Axillary Arterial Thrombosis Secondary to Re-Fracture of the Humerus. *Maced J Med Sci* electronic publication ahead of print, published on October 26, 2014 as <http://dx.doi.org/10.3889/MJMS.1857-5773.2014.0445> (M52)
2. **Fatic N**, Zornic N, Radojevic N, Bulatovic N. Acute Iliac and Femoral Arterial Thrombosis Secondary to Total Hip Arthroplasty. *Maced J Med Sci* electronic publication ahead of print, published on December 04, 2014 as <http://dx.doi.org/10.3889/MJMS.1857-5773.2014.0456> (M52)

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 др Николе Фатић „Фактори који утичу на интрахоспитални морталитет код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III“ садржи следећа поглавља: Увод; Циљеви, хипотезе и значај истраживања; Материјал и методе; Резултати; Дискусија; Закључци; Литература. Рад садржи 14 табеларних приказа, 3 графикона и 20 слика, адекватно је цитирано 99 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 факторе ритика за интрахоспитални моралитет код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III.

Акутна дисекција аорте тип III представља ургентно стање, које захтева неодложно медикаментозно, ендоваскуларно и/или хируршко забрињавање и праћено је високим интрахоспиталним морталитетом до 13% . Инциденца оболења у оксфордској студији у Великој Британији износи 6 на 100.000

становника годишње и овај податак треба узети са одређеном резервом с обзиром да велики број случајева остане недијагностикован . Што се тиче Србије, не постоје званични подаци. Код типа III аортне дисекције интимални расцеп настаје најчешће дистално од леве поткључне артерије, ширећи се антероградно, а ређе ретроградно. Под акутном фазом дисекције подразумева се период унутар 14 дана од настанка дисекције.

У IRAD (*International Registry of Acute Aortic Dissection*) студији су дефинисани фактори ризика који поспешују настанак дисекције аорте, а то су: старији болесници, мушки пол, хипертензија, претходна аортна дисекција, постојање аортне анеуризме, Марфановог синдрома и бикуспидне аортне валвуле, трудноћа и претходна катетеризација, операција аорте или операција на срцу . Међутим, досадашња испитивања су показала да су предиктори морталитета на пријему били хипотензија, шок, проширен медијастинум, периаортни хематом и дилатирана десцендентна аорта, као и потреба за хируршком интервенцијом. Такође, дефинисани су и независни предиктори интрахоспиталног морталитета, а то су: шок, одсуство бола у грудима и леђима на пријему, као и захваћеност висцералних грана аорте. Процент преживљавања у многоме зависи и од тога да ли болесник на пријему има компликовану или некомпликовану дисекцију. Компликоване дисекције представљају око 25% свих случајева дисекције, а за разлику од некомпликованих, оне су праћене руптуром, претећом руптуром, малперфузијом органа и екстремитета, континуираним болом и рефрактарном хипертензијом, па самим тим, захтевају неки вид агресивног, хируршког или ендоваскуларног лечења . Некомпликоване дисекције се данас третирају медикаментозно, мада последњи резултати *INSTEAD-XL* студије показују да су резултати ендоваскуларног третмана код некомпликованих типа III дисекција аорте у поређењу са конзервативним третманом значајно бољи када је у питању петогодишње преживљавање.

С обзиром на висок интрахоспитални морталитет, потреба за идентификацијом већег броја фактора ризика којим би се издвојили болесници са већим ризиком за интрахоспитални морталитет је неоспорна. Константан развој дијагностичких процедура, адекватнији увид у етиопатогенезу болести, као и патофизиологију дисекције, омогућили су испитивање фактора ризика који су повезани са интрахоспиталним морталитетом: локализација *entry*-ја, величина *entry*-ја, стање лажног лумена, постојање *reentry*-ја, њихов број, постојање *ulcus like projection*, постојање статичке и/или динамске дисекције.

Највећи број студија је испитивао факторе ризика и њихов утицај на удаљено преживљавање, док је утицај фактора ризика на интрахоспитални морталитет остао релативно недефинисан, па је због тога постојала потреба да се њихов значај у току раног болничког збрињавања додатно испита, што је у оквиру доктората и урађено.

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

Циљеви студије

1. Идентификовати факторе ризика за интрахоспитални морталитет код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III.
2. Испити да ли: иницијални дијаметар аорте након дисекције, локализација entry-ја, величина entry-ја, стање лажног лумена, постојање reentry-ја, њихов број, облик правог лумена, утичу на интрахоспитални морталитет, код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III.
3. Испитати да ли примена феморо-феморалног бајпаса у циљу спасавања доњег екстремитета повећава постоперативни морталитет, код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III.

Постављене су следеће хипотезе истраживања:

1. Иницијални дијаметар аорте већи од 6 cm, локализација entry-ја, величина entry-ја, број reentry-ја, стање лажног лумена и облик правог лумена утичу на интрахоспитални морталитет код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III.
2. Примена феморо-феморалног бајпаса утиче на интрахоспитални морталитет код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III.
3. Интрахоспитални морталитет код болесника са статичким типом дисекције аорте тип III је већи у поређењу са болесницима са динамским типом дисекције тип III.

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

Дизајн студије је планиран као ретроспективна клиничко опсервациона студија типа случај-контрола. Болесници су бити подељени у две групе у зависности од исхода лечења. Прву групу чинили су болесници који су умрли (случајеви), а другу преживели (контроле) у току интрахоспиталног збрињавања акутне дисекције аорте тип III.

У студију су укључени сви болесници са акутном дисекцијом аорте тип III који су лечени на Клиници за васкуларну и ендоваскуларну хирургију Клиничког центра Србије, као јединој референтној установи за лечење овог стања у Републици Србији, Републици Српској и делимично Републици Црној Гори (случајеви са компликацијама), у периоду од 1. 1. 2005. до 31. 12. 2014. године.

Сви подаци су преузети из историја болести, налаза лабораторијских анализа, МСЦТ налаза, РТГ налаза, анамнестичких података, налаза физикалног прегледа, ЕКГ налаза и друге придружене документације.

Сви болесници, лечени од акутне дисекције аорте тип III, испитани су у односу на следеће независне варијабле:

А. Демографске карактеристике болесника:

1. Старост
2. Пол

Б. Присуству етиолошких карактеристика и коморбидитета:

1. Хипертензија
2. Периферна артеријска болест
3. Ишемијска болест срца
4. Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП)
5. Хронична бубрежна инсуфицијенција (ХБИ)
6. Марфанов синдром
7. Дијабетес мелитус
8. Претходна аортна дисекција
9. Претходној анеуризми аорте
10. Претходној аортној хирургији (због дисекције или анеуризме)
11. Јатрогеној дисекцији
12. Присуство трудноће у моменту настанка акутне дисекције аорте тип III

В. Клиничкој слици на пријему:

1. Присуство шока
2. Присуство бола у леђима
3. Присуство мигрирајућег бола
6. Присуство знакова ишемије кичмене мождине
7. Хипертензија
8. Присуство било ког дефицита пулса
9. Олигурија/анурија

Г. Дистрибуција крвних група у обе групе пацијента

Д. Карактеристикама рендгенског (РТГ) налаза грудног коша на пријему – нормалан или патолошки

Ђ. Карактеристикама електрокардиограма (ЕКГ) на пријему – нормалан или патолошки

Е. Морфологију аорте на пријему утврђеном МСЦТ прегледом:

1. Сегмент аорте који је захваћен дисекцијом – да ли је изнад или испод дијафрагме.
2. Врсте дисекције: статичка, динамска и комбиновани облик дисекције.
3. Локализације *entry*-ја
4. Величина *entry*-ја изражена у mm.
5. Максимални дијаметар аорте изражен у mm.
6. Проходност лажног лумена – проходан лажни лумен, тромбозирани лажни лумен и парцијално тромбозирани лажни лумен.
7. Постојања *reentry*-ја: да ли постоји *reentry* или не.
8. Број *reentry*-ја: један *reentry* и више *reentry*-ја.
9. Облик правог лумена

Ж. Дефинитивни третман:

1. Медикаментозни третман
2. Перкутане процедуре (стент, фенестрација)
3. Оперативно лечење – врсте оперативног лечења које су праћене: ресекција торакалне/абдоминалне аорте, аксиларне/феморалне байпас, феморо-феморални байпас, фенестрација, байпас процедуре између завршних грана аорте и висцералних грана аорте.

4. Конверзија третмана – услед појаве компликације са медикаментозног се прелази на други вид лечења, ендоваскуларну или оперативну процедуру.

3. Интрахоспиталне компликације (укључујући и постоперативне)

1. Ишемија кичмене мождине
2. Акутна ренална инсуфицијенција
3. Мезентеричне ишемије/инфаркта
4. Ишемија доњих екстремитета
5. Хипертензија рефрактарна на терапију

Према исходу лечења (зависна варијабла) сви болесници, са акутном дисекцијом аорте тип III, подељени су у две групе:

1. Прву групу чинили су болесници преминули услед акутне дисекције аорте тип III (случајеви).
2. Другу групу чинили су преживели са акутном дисекцијом тип III (контроле).

Искључујући (збуњујући) фактор је била потенцијално некомплетна медицинска документација, што је довело до осипања одређеног броја болесника.

На основу стандардних статистичких критеријума (снага студије -0,80; вероватноћа α грешке -0,05) двостраним тестирањем, за једнаке величине група, да би се пронашла значајна разлика у стопи интрахоспиталног морталитета на основу величине лажног лумена између непроходних тромбозираних (са мањом стопом смртности) и проходних лажних лумена (са већом стопом смртности) (51), (величина ефекта 1,1077635; просечан дијаметар тромбозираних лажних лумена је $0,016 \pm 0,23$ mm; док је проходног $0,44 \pm 0,49$ mm), израчуната је потребна величина узорка т тестом за независне узорке, користећи G*Power 3.1, од 14 болесника по групи. Разлози због којих није било могуће укључити више болесника јесу ти што је дисекција аорте типа III ретко обољење, одређени број пацијента остаје недијагностикован услед непрепознавања обољења, због чињенице да се услед недостатка скенер апарата свим пацијентима није радило МСЦТ снимање аорте већ аортографија, па обухватањем и десетогодишњег периода праћења није било могуће укључити већи број болесника.

Комплетна статистичка анализа података је урађена у статистичком компјутерском програму, PASW Statistics, version 18. Све атрибутивне варијабле су представљене у облику фреквенци и апсолутним бројевима појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија је тестирана Chi-square тестом. Континуалне варијабле су представљене у облику средње вредности \pm стандардне девијације, минималне и максималне вредности или медијане, а значајности разлике континуалних варијабла тестиране су уз помоћ Student t теста за независне узроке или Mann-WhitneyU теста, у зависности од нормалности расподеле која је била проверена на основу Kolmogorov–Smirnov теста. Веза између потенцијалних фактора ризика и исхода болничког лечења је испитана униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом, и изражена је као oddsratio (OR) са 95% интервалом поверења и одговарајућим нивоом статистичке значајности. Урађена је и корелација између варијабли од интереса, при чему је коришћен линеарни коефицијент корелације Spearman's rho или Pearson's rho, а величина корелације је процењена према Кохеновим критеријумима где се коефицијент корелације већи од 0,50 сматра изузетно јаком корелацијом, од 0,30 до 0,49 средње јаком корелацијом, док је мањи од 0,29 слаба

корелација. Све анализе су биле процењене на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$. Након статистичке обраде података резултати су представљени табеларно и графички.

Резултати истраживања приказани су табеларно и графички у зависности од група испитаника.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани са 9 табела и 3 графикона. 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 др Николе Фатића под називом „Фактори који утичу на интрахоспитални морталитет код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Студија је показала да: шок, патолошки ЕКГ, локализација entry-a на малој кривини, величина entry-a преко 9,55 mm, елипсоидни облик правог лумена, постојање компликација са акцентом на исхемију доњих екстремитета, оперативно лечење феморо-феморалним бајпасом, локализација entry-a на малој кривини код пацијената третираних феморо-феморалним бајпасом могу представљати факторе ризика за интрахоспитални морталитет код пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III. Са сигурношћу је доказано да патолошки ЕКГ и постојање неке од компликација утиче на интрахоспитални морталитет. Нажалост, студија није показала да су остали испитивани фактори као и МСЦТ параметри фактори ризика за интрахоспитални морталитет.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

У стручној пракси добијени резултати имају значаја у идентификацији високоризичних болесника, којима је потребна додатна пажња и нега, као и одабир адекватнијег начина лечења за болеснике са повећаним ризиком од интрахоспиталног морталитета. Добијени резултати би требало значајно да смање интрахоспитални морталитет код пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III који се тренутно износи 13%.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати испитивања фактора ризика за интрахоспитални морталитет код пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III публиковани су у часописима са СЦИ листе и међународним конгресима од највећег значаја за васкуларну хирургију. Планирано је и да остали резултати овог истраживања буду публиковани као оригинално истраживање у часописима и конгресима од међународног значаја.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену завршене докторске дисертације кандидата др Николе Фатић под називом „Фактори који утичу на интрахоспитални морталитет код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III“, 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 др Николе Фатић, урађена под менторством Проф. др Душана Костића, представља оригинални научни допринос у утврђивању значајних фактора ризика за интрахоспитални морталитет код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторску дисертацију под називом „Фактори који утичу на интрахоспитални морталитет код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III“ кандидата др Николе Фатића позитивно оцени и одобри њену јавну одбрану.

КОМИСИЈА:

.....
Проф. др Драган Марковић,
ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду
за ужу научну област Васкуларна хирургија – председник;

.....
Доц. др Небојша Тасић,
доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Београду
за ужу научну област Интерна медицина

.....
Доц. др Славчо Тончев,
доцент Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
за ужу научну област Хирургија