

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

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

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број: 01-10274/3-11 од 28.11.2012. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Асс. др Миленка И. Росић, под називом:

„УТИЦАЈ ПРЕТХОДНЕ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ НА ИСХОД ХИРУРШКЕ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈЕ МИОКАРДА“.

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија у сатаву:

1. **доц. др Славчо Тончев**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник
2. **проф. др Светозар Нићин**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Кардиохирургија, члан
3. **проф. др Драгић Банковић**, редовни професор Државног универзитета у Новом Пазару за ужу научну област Математика, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат Асс. др Миленко Росић ,испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

А. Лични подаци

Асс. др Миленко Росић је рођен 19.03.1974.године у Крагујевцу. Средњу школу је започео у Крагујевачкој гимназији а завршио у САД-у. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу завршио 2000.год.

Специјалистичке студије Медицинског факултета,Универзитета у Новом Саду из опште хирургије завршава 2007.године а субспецијалистичке студије на истом факултету похађа и завршава од 2008. до 2010. године.

Прво радно занимање му је асистент сарадник на предмету анатомија на Медицинском Факултету, Универзитета у Крагујевцу.

Тенутно је у сталном радном односу као кардиохирург на Институту за КВБ Војводине и асистент из области хирургија (кардиохирургија) на Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду

Б. Научно истраживачки рад

Кандидат Асс. др Миленко Росић је већ као студент показао интересовање за научно-истраживачки рад, што је резултирало публикавањем неколико студентских радова на конгресима медицинара.

Аутор је и коаутор већег броја радова публикованих на међународним конгресима у земљи и иностранству.

В. Библиографија објављених радова

М23. Рад у међународном часопису (М23=3 бода)

1. **M.Rosić**, L. Plić, Ž. Jonjev. Modifikacija Bentall-ove procedure primenom aorto-protetskog hemostatskog šava; Vojno Sanitetski Pregled, 2011, vol. 68. br. 5, str. 441-443. (М23=3 бода)

М34. Саопштења на међународним научним скуповима (М34=0,5 бодова)

1. N. Radovanovic, B. Mihajlovic, S. Nicin, Z. Jonjev, P. Kovacevic, M. Fabri, S. Susak, P. Dragic, A. Redzek, **M. Rosic**, D. Nikolic. Myocardial revascularisation for end stage heart failure associated with end stage coronary disease 15th Annual Meeting of Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery 10-13 September, 2003 – Beirut, Lebanon. Final Programme & Book of Abstracts, 50, pg. 66. (М34=0,5 бодова)
2. Jonjev Z, Redzek A, **Rosic M**, Radovanovic M, Susak S, Radovanovic N. Bilateral skeletonized mammary arteries in situ, grafts for myocardial revascularization (17 Annual Meeting of the Mediterranean Association of Cardiology and Cardio Surgery, Portoroz, Slovenia) (М34=0,5 бодова)
3. N. Radovanovic, S. Nicin, B. Mihajlovic, P. Kovacevic, M. Fabri, A. Milosavljevic, **M. Rosic**, M. Savic, P. Dragic. Surgical treatment for infectious endocarditis 15th Annual Meeting of Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery 10-13 September, 2003 – Beirut, Lebanon .Final Programme & Book of Abstracts, pg. 63, p42 (М34=0,5 бодова)

М64. Саопштења на домаћим научним скуповима (М64=0,2 бода)

1. M. Fabri, S. Nicin, J. Selestiansky, A. Milosavljevic, A. Redzek, **M. Rosic**, N. Radovanovic. Hirurško lečenje postinfarktne aneurizme leve komore drugi kongres kardiovaskularnih hirurga Srbije, 20-22 septembar, 2003- Sr. Kamenica. Finalni program i Abstrakt sažetak, st. 13 (М64=0,2 бода)

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов:

**„УТИЦАЈ ПРЕТХОДНЕ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ
НА ИСХОД ХИРУРШКЕ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈЕ МИОКАРДА“**

Предмет:

Предмет овог истраживања је да се испита да ли постоји утицај претходне перкутане коронарне интервенције на исход хируршке реваскуларизације миокарда. Уколико не постоји утицај, много би се слободније улазило у саме интервенције а уколико постоји, требало би добро размислити о садашњим протоколима.

Хипотезе:

1. Претходна перкутана коронарна интервенција не утиче на морбидитет и морталитет одложене хируршке реваскуларизације миокарда.
2. Број крвних судова обухваћен претходном перкутаном коронарном интервенцијом не утиче на исход одложене хируршке реваскуларизације миокарда.
3. Врсте стентова коришћених код претходне перкутане коронарне интервенције не утиче на исход одложене хируршке реваскуларизације миокарда.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат Асс. др Миленко Росић објавио је један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

M.Rosić, L. Ilić, Ž. Jonjev. Modifikacija Bentall-ove procedure primenom aorto-protetskog hemostatskog šava; Vojno Sanitetski Pregled, 2011, vol. 68. br. 5, str. 441-443. (M23=3 бода)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

До данас не постоји пуно радова који се баве проблематиком исхода хируршке реваскуларизације миокарда после перкутане коронарне интервенције. Углавном, ти радови су базирани на интрахоспитални морбидитет и морталитет. Ова студија има за циљ да укључи већи број варијабли од до данас испитиваних, као и праћење пацијента у првих тридесет дана.

2.5. Значај и циљ истраживања

Циљеви:

1. Да се утврди да ли претходна перкутана коронарна интервенција утиче на морбидитет и морталитет одложене хируршке реваскуларизације миокарда.
2. Да се утврди да ли тип претходне перкутане коронарне интервенције утиче на исход одложене хируршке реваскуларизације миокарда.

Значај истраживања:

Значај ове студије је изузетно велики. У времену у којем се налазимо и у којем је проценат перкутане коронарне интервенције драматично нарастао, изузетно је важно истражити његову повезаност са морбидитетом и морталитетом одложене хируршке реваскуларизације миокарда код тих пацијената.

У колико се кроз ову студију докаже да претходна перкутана коронарна интервенција не утиче на морбидитет и морталитет одложене хируршке реваскуларизације миокарда, кардиолози и кардиохирурзи би могли много слободније и безбрижније да улазе у своје интервенције. А у колико се кроз ову студију покаже супротно, да претходна ПЦИ директно утиче на морбидитет и морталитет одложене хируршке реваскуларизације миокарда, онда би одређене протоколе око збрињавања пацијента са вишесудовном коронарном болешћу требало добро испитати.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Последњих година, број перкутано коронарних интервенција (ПЦИ) је драматично нарастао, док је проценат хируршких ревакуларизација миокарда остао скоро не промењен. Један од разлога који доводи до повећања ПЦИ-а је претпоставка, да ако не успе ПЦИ, пацијенти могу потпуно сигурно да се преведу на хируршку ревакуларизацију миокарда без било каквих последица. Постоји низ других разлога за претходну ПЦИ. У данашњој ери технолошког напретка, битан концепт савремене медицине је што мања траума ткива, где је заправо ПЦИ у односу на хируршку ревакуларизацију миокарда у предности. Што се тиче економске компоненте, и ту је ПЦИ у предности.

Неколико рандомизираних контролисаних студија, спроведених пре и после имплементације интракоронарног стента су показала да је дугогодишњи резултат сличан код пацијената код којих је урађена перкутана коронарна интервенција и пацијената којима је урађена хируршка ревакуларизација миокарда код једносудовне и вишесудовне коронарне болести у одсуству диабетеса и код очуване коморске функције. Ови резултати студија су сигнификантно утицале на клиничку праксу. Где је ПЦИ био спровођен само код пацијената са изолованом коронарном лезијом и једносудовном болешћу, сада се фреквенца коришћења повећала на широк спектар пацијената, укључујући и оне пацијенте са напредованим дифузним лезијама као и на пацијенте са вишесудовном коронарном болешћу. Ове промене у пракси су промениле протоколе за хируршку ревакуларизацију миокарда. Многи пацијенти који би пре стандардно били упућивани на хируршку ревакуларизацију, данас се иницијално збрињавају са перкутаном коронарном интервенцијом.

Поред представљања сличних дугогодишњих резултата, рандомизирани студије су упоређивајући ПЦИ и хируршку ревакуларизацију миокарда указале да пацијенти који се иницијално збрињавају ПЦИ методом имају сигнификантну већу стопу рекурентних симптома и поновне ревакуларизације него код примарне хируршке интервенције.

И ако су многе студије утврдиле да је реоперација код хируршке ревакуларизације миокарда повезана са повећаним периоперативним и дугогодишњим морбидитетом и морталитетом, мало се зна око морбидитета и морталитета пацијената који су развили рекурентну ангину после примарне ПЦИ а збринути хируршком ревакуларизацијом миокарда.

2.7. Метода истраживања

Врста студије и популација која се истражује

Планирана је ретроспективна клиничка опсервациона студија случај – контрола. Случај – пацијенти који су оперисани одложеном хируршком реваскуларизацијом миокарда после претходне перкутане коронарне интервенције. Контрола – пацијенти који су иницијално оперисани хируршком реваскуларизацијом миокарда. Студија ће обухватити популацију свих пацијената који задовољавају укључујући а немају искључујуће критеријуме. Укључујући критеријуми су: особе оба пола, одрасли (животне доби 19 година и старији), код којих је урађена хируршка реваскуларизација миокарда на Клиници за кардиоваскуларну хирургију, Института за КВБ Војводине у периоду од 1.маја 2010 до 1.маја 2012. године. Искључујући критеријуму су: деца и адолесценти (18 година и млађи), пацијенти код којих је урађена у истој хоспитализацији и перкутана коронарна интервенција и хируршка реваскуларизација миокарда, као и испитаници са дијабетес мелитусом којима није уграђен стент обложен леком, с обзиром на познату чињеницу о повољнијем ефекту овог типа стента у овој субпопулацији. Студија ће бити спроведена уз одобрење Етичког и Научног комитета Института за КВБ Војводине.

Узорковање

Пацијенти којима је урађена хируршка реваскуларизација у периоду од 1.маја 2010. до 1.маја 2012.године на Клиници за кардиоваскуларну хирургију, биће подељени у две групе. Прву групу ће чинити пацијенти којима је првобитно урађена ПЦИ а у другој хоспитализацији збринуте хируршком реваскуларизацијом миокарда. Док ће другу групу чинити пацијенти којима је иницијално урађена хируршка реваскуларизација миокарда без првобитне ПЦИ.

Варијабле које се мере у студији

1. Независне

Независне варијабле су везане за стентове: број стентова, врста стента, број захваћених крвних судова, место отварања стенозе уз затварање колатерале/отварања стенозе уз патентну колатералу.

2. Збуњујуће

Преоперативне варијабле од значаја су, година старости, пол, пушачки стаж, дијабетес, бубрежна инсуфицијенција (ниво серум креатинина $\geq 176 \mu\text{mol/L}$), хипертензија, хиперлипидемија, гојазност (БМИ > 30) периферна васкуларна болест, цереброваскуларна болест, ејекциона фракција леве коморе (EF), време од настанка инфаркта миокарда (MI), NYHA класификација, конгестивна срчана слабост, нестабилна ангина, кардиогени шок, постављање интра аортне балон пумпе, број болесних крвних судова (тросудовна болест, болест главног стабла или једносудовна болест, двосудовна болест), преоперативни медикаменти који се користе (бета блокатори, калцијумски блокатори, ACE инхибитори) и претходна перкутана коронарна интервенција.

3. Зависне

У студији ће се пратити укупно 15 различитих клиничких исхода које су, по својој природи, зависне варијабле. Дихотомизацијом (да/не) или одређивањем граничних вредности (на основу података из литературе), ове појединачне варијабле (сврстане у интра- и постоперативне) су усмерене ка неповољном клиничком исходу тако да њихов збир сачињава композитни скор нежељених догађаја. Овај скор ће се, за потребе примарне анализе, сматрати као примарни клинички исход. Употреба композитног скорa у клиничким студијама код болесника са кардиоваскуларним обољењима је прихваћен и широко коришћен метод, укључујући и болеснике подвргнуте кардиохируршком лечењу.¹⁸

Интраоперативне зависне варијабле од интереса су број графтова (2 и више), број дисталних анастомоза (2 и више), време клемовања аорте (70 минута и дуже) и тотално време пумпе за екстракорпоралну циркулацију (90 минута и дуже).

Постоперативне варијабле од интереса су периоперативни инфаркт миокарда, дужина механичке вентилације (дуже од 24 сата), потпора интрааортном балон пумпом, суправентрикуларна аритмија, вентрикуларна аритмија, бубрежна слабост (дијализа), мождани удар, ревизије због крвављења, трајање боравка у јединици интензивне неге (дуже од 48 сати), трајање болничког боравка (дуже од 7 дана) и кардиопулмонална реанимација. Посебно се анализира морталитет због врло мале стопе.

Снага студије и величина узорка

На основу базе података Института за КВБ Војводине у Сремској Каменици извршена је пилот анализа примарног исхода, композитног скорa нежељених догађаја (исхода зависних варијабли) за две групе. Установљено је да је просечна вредност скорa у контролној групи 1.5 ± 0.8 (хируршка реваскуларизација) а у експерименталној групи 3.5 ± 2.5 (хируршка реваскуларизација са претходним стентом). Основна хипотеза је да разлика између група није значајна (студија неинфериорности). За прорачун узорка је узета разлика од 2 бода композитног

скора и, ради сигурности, већа стандардна девијација (2.5). Алфа грешка је установљена на 0.05 а снага студије, ради сигурности је постављена на 95% (0.95). Калкулација је сачињена путем онлајн калкулатора за континуирани исход неинфериорног истраживања, према одговарајућој методологији. На овај начин је добијен узорак од 68 испитаника односно од 34 у групи. Имајући у виду да је примарни исход композитни скор са теоријским вредностима од 0-15, добијени узорак је увећан за корекцију непараметарске расподеле (дељењем са 0.864) на број од 39 у групи. Најзад, ради обезбеђивања од лошијег сценарија (веће одступање и варијаблитет од претпостављеног) читав узорак експерименталне групе је дуплиран а у контроли је узет однос 3:1, према принципима за студије случај-контрола. На овај начин, дефинитивни узорак је установљен на најмање 80 испитаника у експерименталној групи и 240 испитаника у контроли.

Статистичке методе обраде добијених резултата у истраживању

У дисертацији ће се користити мере дескриптивне статистике: аритметичка средина, стандардна девијација, медијана, квантили, фреквенце и проценти. За поређење средњих вредности варијабли користиће се т тест за независне узорке и Ман-Витнијев тест. Повезаност категоријских варијабли биће испитивана помоћу Хи-квадрат теста за табеле контигенције. Одређивање утицаја променљивих на исход лечења вршиће се помоћу униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије. Да ли нека од непрекидних варијабли може да укаже на неповољан исход лечења испитиваће се помоћу ROC кривих, при чему ће бити одређен оптималан пресек, сензитивност и специфичност одговарајуће варијабле.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Један од најбитнијих резултата које очекујемо у овој студији је, да претходна перкутана коронарна интервенција не утиче на морбидитет и морталитет код одложене хируршке реваскуларизације миокарда.

Да број стентова имплантираних у коронарним крвним судовима у претходној ПЦИ не утиче на морбидитет и морталитет код одложене хируршке реваскуларизације миокарда. Очекујемо да број коронарних крвних судова обухваћен претходном ПЦИ не утиче на морбидитет и морталитет одложене хируршке реваскуларизације. Очекује се и да тип перкутане коронарне интервенције не утиче на морбидитет и морталитет хируршке реваскуларизације миокарда.

2.9. Оквирни садржај дисертације

У уводном делу дисертације биће приказан кратки преглед анатомских и хистолошких карактеристика коронарних артерија, специфичности њиховог ембрионалног развоја, као и преглед савремених литературних података о патогенези коронарне атеросклерозе. Након јасно дефинисаних циљева и хипотеза студије, уследиће детаљан опис методологије истраживања, врста студије и популација која се истражује, начин узимања и хистолошка обрада узорака, варијабле које се мере у студији, као и статистичке методе које ће бити примењене у обради добијених резултата.

Добијени резултати биће приказани хистолошким фотомикрографијама, табеларно и графички. Као најважнији резултат ове студије очекује се утврђивање различитог фенотипског статуса глатких мишићних ћелија у раним фазама атеросклерозе у односу на исту ћелијску популацију у унапредовалим лезијама, што би могло да укаже на повезаност клиничке слике коронарне болести и њених цитохистолошких карактеристика, односно, да је клиничка презентација одређеног стадијума атеросклерозе одређена његовом структуром. Закључци произашли из ове студије би тиме допринели бољем разумевању улоге глатких мишићних ћелија у патогенези атеросклерозе и отворили теме за нова истраживања.

2.10. Име ментора

Проф. др Светозар Нићин, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, кардиохирург.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална хирургија.

2.12. Научна област чланова комисије

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

Проф. др Светозар Нићин, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Кардиохирургија, члан

Проф. др Драгић Банковић, редовни професор Државног универзитета у Новом Пазару за ужу научну област Математика, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, Асс. др Миленко Росић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу где се испитује утицај претходне перкутане интервенције на исход хируршке реваскуларизације миокарда.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Асс.др Миленка Росић доћи до веома значајних одговора када се ради о перкутаној коронарној интервенцији која претходи хируршкој реваскуларизацији..

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **Асс.др Миленка Росић** под називом „**УТИЦАЈ ПРЕТХОДНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ НА ИСХОД ХИРУРШКЕ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈЕ МИОКАРДА**“ и одобри њену израду.

1. **Доц. др Славчо Тончев**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник

2. **Проф. др Светозар Нићин**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Кардиохирургија, члан

3. **Проф. др Драгић Банковић**, редовни професор Државног универзитета у Новом Пазару за ужу научну област Математика, члан

У Крагујевцу, 19.12.2012.