

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-1410/3-7 од 7.3.2012. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Николе Мирковића, под називом:

**„АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ОКЛУЗИЈЕ ГРАФТА КОД
ФЕМОРОПОПЛИТЕАЛНОГ БАЈПАСА”**

Чланови комисије су:

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

2.1 Кратка биографија кандидата

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.

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.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ОКЛУЗИЈЕ ГРАФТА КОД ФЕМОРОПОПЛИТЕАЛНОГ БАЈПАСА”

Предмет: Ова студија ће се бавити утврђивањем значајних фактора ризика за настанак оклузије графта после феморопоплитеалног бајпаса, одређивањем релативног значаја појединих фактора ризика и утврђивањем предлога мера за спречавање настанка наведене компликације.

Хипотезе:

- Постоји статистички значајна повезаност између старости, пола и одређених лабораторијских вредности крви (хематокрита, броја еритроцита, хемоглобина, броја тромбоцита, гликемије, концентрације урее, креатинина, електролита и фактора коагулације) и настанка оклузије, преживљавања екстремитета и ампутације после ФП бајпаса
- Постоји статистички значајна повезаност између пратећих обољења (дијабетес мелитус, артеријска хипертензија, кардиоваскуларне болести, цереброваскуларне болести, бронхијална астма, хронична опструктивна болест плућа, бубрежна инсуфицијенција, болести јетре, пептичка улкусна болест, малигне болести и др.), врсте и дозе медикаментозне терапије и настанка оклузије, преживљавања екстремитета и ампутације код ФП бајпаса
- Постоји статистички значајна повезаност између претходних васкуларних интервенција, доплер индекса, клиничког стадијума ПАОБ, локалног статуса, техничких фактора (врсте ФП бајпаса, стања круралних артерија, врсте, величине и дужине графта), врсте анестезије и настанка оклузије, преживљавања екстремитета и ампутације код ФП бајпаса
- Постоји статистички значајна повезаност између пратећих компликација, дужине болничког лечења и настанка оклузије, преживљавања екстремитета и ампутације код ФП бајпаса
- Постоји статистички значајна повезаност између конзумирања алкохола и никотина и настанка оклузије, преживљавања екстремитета и ампутације код ФП бајпаса
- Постоји статистички значајна повезаност између врсте и дозе антиромбоцитне и антикоагулантне терапије и настанка оклузије, преживљавања екстремитета и ампутације код ФП бајпаса

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у домаћем часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- **Mirković N**, Ivanov D, Cvijanović R, Gvozdrenović Lj, Korica M, Pauković D. Laparoscopic rectosigmoid resection in high-risk patients.(case report) . Medicina Danas 2011; 10 (4-6): 128-133. **M53, 1 бод.**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Периферна артеријска оклузивна болест (ПАОБ) доњих екстремитета може се манифестовати болом при ходу (интермитентна клаудикација-ИК), а код узрапредовалог стадијума болести и болом у миру, улцерацијом и гангреном (критична исхемија екстремитета - КИЕ). Класификација на основу клиничког статуса врши се по Fontain-у и Rutherford –у.

ПАОБ доњих екстремитета код онеспособљавајуће ИК и КИЕ захтева артеријску реконструкцију, уколико је технички могућа. Изводи се најчешће феморопоплитеалним (ФП) натколеним и потколеним, аутологим или синтетским бајпасом. Проксимална анастомоза полази са заједничке, површинске или дубоке феморалне артерије, дистална анастомоза може бити изнад или испод колена.

Оклузија графта након ФП бајпаса је повезана са лошом прогнозом за очување екстремитета. Укупна стопа оклузије графта по литературним подацима је од 12-60% током прве године. Рана оклузија графта (≤ 30 постоперативног дана) јавља се у око 4.9% случајева. Фактори ризика ране оклузије графта су старост, пол, одређене лабораторијске вредности крви, клинички стадијум болести (ИК или КИЕ), локални статус, доплер индекси, технички фактори (врста ФП бајпаса, стање круралних артерија, врста, величина и дужине графта), претходни васкуларни поступци, врста анестезије, пратећа хронична обољења пацијента и медикаментозна терапија, конзумирање алкохола и никотина. Касна оклузија графта је поред претходно наведених фактора ризика повезана и са стенозом графта, интималном хиперплазијом и прогресијом основне болести са напредовањем атеросклеротског процеса проксимално и дистално од места бајпаса.

Код пацијената без фактора ризика инциденца оклузије графта је мања од 1%, док код пацијената са 3 или више фактора ризика расте и до 30% у току прве године постоперативно. Учесталост ампутације након оклузије графта је око 42%.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљеви.

- Анализа фактора ризика (старости, пола, одређених лабораторијских вредности крви, клиничког стадијума болести, локалног статуса, доплер индекса, техничких фактора (врсте ФП бајпаса, стања круралних артерија, врсте, величине и дужине графта), претходних васкуларних поступака, врсте анестезије, пратећих хроничних обољења пацијента и медикаментозне терапије, конзумирање алкохола и никотина) и утврђивање њиховог релативног значаја за настанак ране и касне оклузије графта, дужине преживљавања екстремитета и ампутације после ФП бајпаса урађеног због тешке ПАОБ.
- Утврђивање учесталост ране и касне оклузије графта после ФП бајпаса и њених компликација.
- Анализа утицаја антикоагулантне и антиромбоцитне терапије на проточност графта и очување екстремитета после ФП бајпаса урађеног код ПАОБ.

Значај. Значај ове студије је у испитивању утицаја до сада непознатих фактора ризика за настанак оклузије графта после феморопоплитеалног бајпаса. С обзиром на тешке

последнице 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 феморопропитеалног бајпаса.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Инциденца оклузије графта за натколени ФП бајпас у току прве године је 12% до 18%, када се користи аутолога вена, а 20% до 25% када се користи политетрафлуороетиленски (ПТФЕ) графт. Код потколени ФП бајпаса инциденца оклузије графта у току прве године износи 30% до 40% .

Примарна трогодишња проточност за Дакрон графт је 64%, а за ПТФЕ је 61%. Учесталост натколени и потколени ампуације екстремитета је значајно већа код ПТФЕ у односу на дакрон графт. Хепарином обложен ПТФЕ графт има добре ране и касне резултате са ниском стопом касних ампуација.

За процену ризика оклузије графта користе се скоринг системи као што су Finnvase score и PII risk score .

Превенција оклузије графта врши се антикоагулантном или антитромбоцитном или једном и другом терапијом. Антитромбоцитна терапија има бољи ефекат код артифицијалног графта, а антагонисти витамина К (ВКА) код примене аутологог венског графта. Терапијске дозе ВКА значајно смањују оклузију графта, посебно код графта са смањеном проточношћу. За сада нема експлицитних доказа да би друге мере спречиле настанак оклузије графта после феморопропитеалног бајпаса.

2.7 Методе истраживања

Врста студије и популација која се истражује

Ова студија је замишљена као ретроспективна студија случај-контрола. Случајеви ће бити пацијенти са раном или касном оклузијом графта након операције, која је захтевала хируршку интервенцију, док ће контролну групу чинити пацијенти код којих такав исход није забележен. Подаци ће се прикупљати из историја болести пацијената. Анализираће се фактори ризика и њихов утицај на настанак оклузије графта и њених компликација након ФП бајпаса.

Студијску популацију чиниће сви пацијенти који су у периоду од јануара 2008. до децембра 2011. године хируршки лечени ФП бајпасом због узнапредовале ПАОБ доњих екстремитета у Центру за васкуларну хирургију Клиничког центра Крагујевац. У студију неће бити укључени пацијенти са некомплетним подацима у историји болести.

Узорковање

Случајеви ће бити пацијенти са оклузијом графта после ФП бајпаса урађеног због ПАОБ. Контроле ће бити пацијенти без оклузије графта после ФП бајпаса урађеног због ПАОБ, а који су према полу и старости усклађени са случајевима. Уколико за сваког пацијента из групе „случаја“ постоји више „контрола“, по случајном принципу биће избране по две, коришћењем RANDBETWEEN функције у програму

Microsoft Excel. На основу документације обе групе испитаника утврдиће се у којој мери су били изложени посматраним факторима ризика (независне варијабле)..

Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле (узроци) :

Старост, пол, лабораторијске анализе крви (хематокрит, број еритроцита, хемоглобин, број тромбоцита, гликемија, концентрација урее, креатинина и електролита у крви, фактори коагулације), доплер индекси, клинички стадијум болести, локални статус, технички фактори (врста ФП бајпаса, стање круралних артерија, врста, величина и дужина графта), претходне васкуларне интервенције, врста анестезије, пратећа обољења пацијента (дијабетес мелитус, артеријска хипертензија, кардиоваскуларне болести, цереброваскуларне болести, бронхијална астма, хронична опструктивна болест плућа, бубрежна инсуфицијенција, болести јетре, пептичка улкусна болест, малигне болести и др.), врста и доза медикаментозне терапије (антиагрегациона, антикоагулантна, антихипертензивна и друга терапија), конзумирање алкохола и никотина, дужина болничког лечења, пратеће компликације

Зависна варијабла (исход):

- Рана или касна оклузија графта после ФП бајпаса и пратеће компликације

Снага студије и величина узорка

Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара : снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за двосмерно тестирање хипотезе и разлике у вредностима доплер индекса пре процедуре од 0.2 уз СД 0.2. Уз такве параметре, потребно је 13 пацијената за групу случајева и 25 пацијената за групу контрола. Величина група израчуната је на основу програма G power. Пацијенти ће бити дистрибуирани међу групама у односу 1 : 2 (на сваког пацијента који спада у групу случајева долази још два пацијента који су контроле).

Статистичке методе обраде добијених резултата у истраживању

У статистичкој обради података, континуалне варијабле ће бити 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 користиће се Студентов *t*-тест за мале независне узорке, односно алтернативним непараметријским тестом уколико резултати не прате нормалну расподелу, што ће бити утврђено помоћу Колмогоров-Смирнов теста. Хи-квадрат (χ^2) тест ће бити коришћен за упоређивање разлика у учесталости категоријских варијабли, односно Фишеров тест ако је учесталост појединих категорија мала. Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на испитивани дихотомни исход (оклузија графта после ФП бајпаса), као и међусобна интеракција предикторских варијабли, биће испитани бинарном логистичком регресијом, а резултати приказани као кориговани однос могућности (Adjusted Odds ratio). Статистички значајним сматраће се сви резултати где је вероватноћа хипотезе мања од 5% ($p < 0.05$). Добијени резултати истраживања биће приказани табеларно и графички. Сви статистички прорачуни биће урађени помоћу комерцијалног, стандардног програмског пакета SPSS, верзија 18.0.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Статистичком обрадом података очекујемо да овом студијом утврдимо да су снижени доплер индекси, узнатредовали клинички стадијум болести, локални налаз у погоршању, претходне васкуларне интервенције, технички фактори и пратећа обољења фактори ризика од значаја за настанак оклузије графта.

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.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Феморопоплитеални бајпас представља најчешћу хируршку методу лечења узнатредовале периферне оклузивне артеријске болести. Код пацијената са факторима ризика након операције чешће настаје оклузија графта, што значајно утиче на исход лечења.

Циљ студије је да утврди значајне факторе ризика за настанак ране и касне окулузије графта након феморопоплитеалног бајпаса и пратеће компликације. Ретроспективном студијом случај-контрола биће обухваћени сви пацијенти код којих је урађен феморопоплитеални бајпас због оклузивне артеријске болести доњих екстремитета у периоду 2008-2011. у Клиничком центру Крагујевац. Случајеви ће бити пацијенти са раном или касном оклузијом графта након операције, која је захтевала хируршку интервенцију, док ће контролну групу чинити пацијенти код којих такав исход није забележен. Случајеви и контроле биће усклађени према полу и старости. Потребни подаци биће прикупљени из историја болести пацијената.

Очекује се да међу испитиваним факторима ризика, значајна повезаност са настанком ране или касне оклузије графта буде показана за : одређене демографске карактеристике пацијента, узнатредовали клинички стадијум болести, снижене доплер индексе, претходне васкуларне интервенције, пратећа хронична обољења/патолошка стања, примењену медикаментозну терапију, врсту анестезије, техничке факторе и дужину болничког лечења. Такође, очекујемо да ће за одређене факторе ризика бити утврђен значајан синергистички утицај на испитивани исход. Утврђивање значајних фактора ризика за настанак оклузије графта после феморополитеалног бајпаса омогућило би ефикасније превентивно деловање, са последичним смањењем ампутације екстремитета, смртности и инвалидитета пацијента.

2.10 Име потенцијалног ментора

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

2.11 Научна област дисертације

Медицина. Ужа област хирургија.

2.12 Научна област чланова комисије

1. проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

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

3. доц. др Срђан Стефановић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, др Никола Мирковић 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 испитују фактори ризика за настанак оклузије графта после феморополитеалног бајпаса.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Николе Мирковића бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледају фактори ризика за настанак оклузије графта после феморополитеалног бајпаса.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Николе Мирковића** под називом „**АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ОКЛУЗИЈЕ ГРАФТА КОД ФЕМОРОПОПЛИТЕАЛНОГ БАЈПАСА**” и одобри њену израду.

проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

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

доц. др Срђан Стефановић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан

У Крагујевцу, 19.3.2012.

