

## **1. Одлука Наставно-научног већа**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број **01-14219/3-2** од 24.12.2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др Николе Фатића**, под називом:

### **„Фактори који утичу на интрахоспитални морталитет код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III”**

Чланови комисије су:

- 1. Доц. др Славчо Тончев**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник
- 2. Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан
- 3. Доц. др Небојша Тасић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

#### **2.1 Кратка биографија кандидата**

Др Никола Фатић рођен је 20-ог децембра 1984. године у Никшићу, Црна Гора. Медицински факултет Универзитета у Београду уписује у октобру 2003. године а завршава, пре рока, у априлу 2009. године као први студент у генерацији са просечном оценом 9,63. Током судија проглашен је за најбољег студента четврте и пете године. Током 2009, године проглашен је за једног од 1000 најбољих студената Републике Србије од стране Министарства Омладине и спорта Републике Србије. Приправнички стаж одрађује 2009. године у Ургентном центру Клиничког Центра Србије на Одељењу хирургије под менторством Проф. Др В.Ђукића. По завршетку приправничког стажа враћа се у Црну Гору, где се 2010. године запошљава у Заводу за Хитну медицинску помоћ Црне Горе. Специјализацију из области васкуларне хирургије, за Клинички центар Црне Горе, започиње 2012. године. Сада се налази на Клиници за васкуларну и едноваскуларну хирургију Клиничког Центра Србије, под менторством Проф. Др. Лазара Давидовића. Последипломске докторске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу започео је 2012. године. Усмени докторски испит положио је са оценом 9.

## 2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** Фактори који утичу на интрахоспитални морталитет код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III

**Предмет:** Испитивање фактора који могу утицати на интрахоспитални морталитет код пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III

### Хипотезе:

1. Иницијални дијаметар аорте већи од 6 cm, локалозација entry-ја, величина entry-ја, број reentry-ја и стање лажног 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.

## 2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио три рада у целости у међународним часописима у којима је он први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе. Списак публикација:

### Рад у међународном часопису са СЦИ листе (M23):

1. **Fatic N**, Music D, Zornic N, Radojevic N. Hepatic artery aneurysm developing after Billroth's operation. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(4):1033.e1-3.

### Рад у истакнутом међународном часопису (M52):

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>
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>

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Акутна дисекција аорте тип III представља ургентно стање, које захтева неодложно медикаментозно, ендоваскуларно и/или хируршко збрињавање и праћено је високим интрахоспиталним морталитетом до 13%. Инциденца оболења 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, 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 ulcer like projection, постојање статичке и/или динамске дисекције. Увидом у нама доступну литературу, 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 због тога постоји потреба да се њихов значај у току раног болничког збрињавања пацијенат са акутном дисекцијом аорте тип III додатно испита.

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

### **Циљ:**

- 1. Идентификовати факторе ризика за интрахоспитални морталитет код болесника са акутном дисекцијом аорте тип III.**
- 2. Испитати да ли: иницијални дијаметар аорте након дисекције, локализација entry-ја, величина entry-ја, стање лажног лумена, постојање reentry-ја, њихов број,**

утичу на интрахоспитали моратлитет, 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.

### **Значај:**

Од студије, која ће бити спроведена, очекујемо да идентификује параметре који утичу на интрахоспитални морталитет код боленика са акутном дисекцијом тип III. Односно, да ли међу информацијама добијеним МСЦТ-ом, као стандардном дијагностичком процедуром која се спроводи код ових болесника, и типом хируршке интервенције, могу бити и параметри који утичу на интрахоспитални морталитет. У складу са тим, добићемо одговоре на питања да ли и у којој мери су иницијали дијаметар аорте након дисекције, локализација entry-ја, величина entry-ја, стање лажног лумена, постојање reentry-ја и њихов број, као и феморо-феморални бајпас, фактори који утичу на интрахоспитални морталитета.

У стручној пракси, одговор 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.

### **2.6 Веза са досадашњим истраживањима**

Акутна дисекција аорте тип III праћена је високим интрахоспиталним морталитетом до 13%. 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. 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 ulcer like projection, постојање статичке и/или динамске дисекције.

## 2.7 Методе истраживања

### *А. ВРСТА СТУДИЈЕ*

Биће спроведена ретроспективно-проспективна клиничко опсервациона студија типа случај-контрола. Болесници ће бити подељени у две групе у зависности од исхода лечења. Прву групу ће чинити болесници који су умрли (случајеви), а другу преживели (контроле) у току интрахоспиталног збрињавања акутне дисекције аорте тип III.

### *Б. ПОПУЛАЦИЈА*

У студију ће бити 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 01.01. 2005. до 31.12.2014. године.

### *В. УЗОРКОВАЊЕ*

Од свих болесника лечених на Клиници за васкуларну и ендоваскуларну, Клиничког Центра Србије у периоду од 01.01.2005. год. до 31.12.2014. год, помоћу протокола болесника биће издвојени само они који су лечени од акутне дисекције аорте типа III.

### *Г. ВАРИЈАБЛЕ*

Сви подаци ће бити 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, биће испитани 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 обструктивна болест плућа (ХОБП).

5. Хронична бубрежна инсуфицијанција (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

Ц. Клиничкој слици на пријему:

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

Д. Дистрибуција крвних група у обе групе пацијената

Е. Карактеристикама рендгенског (РТГ) налаза грудног коша на пријему- нормалан или патолошки

Ф. Карактеристикама електрокардиограма (ЕКГ) на пријему- нормалан или патолошки

Г. 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- један reentry и више reentry-ја.
9. Облик правога лумена

Х. Дефинитивни третман :

1. Медикаментозни третман
2. Перкутане процедуре (стент, фенестрација)
3. Оперативно лечење- врсте оперативног лечења које ће бити праћене су: ресекција торакалне/абдоминалне аорте, аксилофеморални бајпас, феморо-феморални бајпас, фенестрација, бајпас 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.

И. 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, ће бити подељени у две групе:

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

Искључујући (збуњујући) фактор ће бити потенцијално некомплетна медицинска документација, што може довести до осипања одређеног броја болесника.

#### *Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА*

На основу стандардних статистичких критеријума (снага студије- 0,80; вероватноћа  $\alpha$  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), (величина ефекта 1,1077635; просечан дијаметар тромбозираних лажног 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. Међутим, ми ћемо у нашој студији укључити 20 болесника који су егзистирали у току болничког лечења (случајеви) и 40 болесника који су преживели болничко лечење (контроле). Разлози због којих није могуће укључити више болесника јесу ти што је дисекција аорте типа III ретко оболење, одређени број пацијента остаје недијаностикован услед непрепознавања оболења, због чињенице да се услед недостатка скенер апарата свим пацијентима није радило МСЦТ снимање аорте већ аортографија, па обухватањем и десетогодишњег периода праћења није могуће укључити већи број болесника.

#### *Б. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА*

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-Whitney U 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 odds ratio (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.

## **2.8 Очекивани резултати докторске дисертације**

Од студије, која ће бити спроведена, очекујемо да идентификује већи број параметара који утичу на интрахоспитални морталитет код боленика са акутном дисекцијом тип III. Односно, да ли међу информацијама добијеним МСЦТ-ом, као стандардном дијагностичком процедуром која се спроводи код ових болесника, и типом хируршке интервенције, могу бити и параметри који утичу на интрахоспитални морталитет. У складу са тим, добићемо одговоре на питања да ли и у којој мери су иницијали дијаметар аорте након дисекције, локализација entry-ја, величина entry-ја, стање лажног лумена, постојање reentry-ја и њихов број, као и феморо-феморални бајпас, фактори који утичу на интрахоспитални морталитета.

## **2.9 Оквирни садржај дисертације**

Највећи број до сада спроведених студија је испитивао факторе ризика и њихов утицај на удаљено преживљавање, док је утицај фактора ризика на интрахоспитални морталитет остао релативно недефинисан, па због тога постоји потреба да се њихов значај у току раног болничког збрињавања дисектантне анеуризме аорте тип III додатно испита. Студија ће испитати: демографске карактеристике, етилошке карактеристике, коморбидитете, клиничку слику на пријему, дистрибуцију крвних група, карактеристике налаза допуских дијагностичких процедура, третмана и компликација у односу на исход лечења. У стручној пракси, одговор 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.

## **2.10 Име потенцијалног ментора:**

**Проф. Др Душан Костић**, ванредни професор, специјалиста васкуларне хирургије Катедра васкуларне хирургије, Медицинског факултета Универзитета у Београду



## 2.11 Научна област дисертације

Медицина, Хирургија, Васкуларна хирургија, Клиничка и експериментална хирургија.

## 2.12 Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Славчо Тончев**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник
2. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан
3. **Доц. др Небојша Тасић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

## Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, **др Никола Фатић** 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 бројних фактора на интрахоспитални морталитет код пацијента са акутном дисекцијом аорте тип III. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Николе Фатића** бити од великог научног и практичног значаја.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Николе Фатића** под називом „ **Фактори који утичу на интрахоспитални морталитет код пацијената са акутном дисекцијом аорте тип III** ” и одобри њену израду.

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

---

**Проф. др Слободан Јанковић**, члан, редовни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и  
Клиничка фармација

---

**Доц. др Небојша Тасић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у  
Београду за ужу научну област Интерна медицина

---