

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ОДЛУКА НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 30. 09. 2015. године, одлуком бр. 01-9476/3-38 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом "Значај промене хемостазног система код хируршког лечења анеуризме абдоминалне аорте класичном и ендоваскуларном техником" кандидата Др Момира Шарца, у следећем саставу:

1. Проф. др Миодраг Јевтић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, председник,
2. Проф. др Драган Чановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан,
3. Проф. др Предраг Ђурђевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан,
4. Доц. др Славчо Тончев, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан,
5. Доц. др Александар Томић, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Др Момира Шарца 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 Момира Шарца под насловом "Значај промене хемостазног система код хируршког лечења анеуризме абдоминалне аорте класичном и ендоваскуларном техником" представља једну од првих студија у свету која се бавила новим приступом у испитивању улоге хемостазног система у примењеним различитим хируршким техникама решавања истог патолошког проблема.

Стандардни лабораторијски тестови за хемостазу (РТ, АРТТ, број тромбоцита и др.) не пружају прецизну слику хемостазе, јер сваки од њих мери само један аспект хемостазе када се она догоди у „in vitro“ условима и не представља процес хемостазе у целини као што се дешава „in vivo“. Постоје тестови који могу да прате и дају прецизну слику функције целог хемостазног система као што је Тест Ендогеног Тромбин Потенцијала (Endogenous Thrombin Potential - ЕТР) који је изузетно осетљив, али се не користи у рутински због самог процеса који је дуг и због високе цене анализа. Са друге стране постоје “Point of care“ тестови (Rotational thromboelastometry - ROTEM) којима се може пратити хемостаза брзо, ефикасно и непосредно поред пацијента, и они се засада рутински користе у кардиохирургији и трансплантационој хирургији, али не и у васкуларној хиргији.

Студије које се баве проблематиком лечења анеуризме абдоминалне аорте (ААА) класичном и ендоваскуларном техником већином су биле усмерене на компаративне ретроспективне анализе ове две технике са фокусом на учесталост постоперативног морталитета и очекиваног времена преживљавања болесника са ААА код обе технике. Мали је број студија који се бави анализом узрока интраоперативног и раног постоперативног морбидитета и морталитета код хируршког лечења ААА класичном и ендоваскуларном техником. У нашој земљи није рађена слична студија.

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

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline" и "Cochrane database of systematic reviews" помоћу следећих кључних речи: "haemostasis", "endovascular surgery", "laboratory tests" и њиховом

комбинацијом, утврђено је да до сада објављено свега пар студија у којима је процењиван значај лечења ААА класичном и ендоваскуларном техником и већином су биле усмерене на компаративне ретроспективне анализе ове две технике, које су по форми и садржини идентична овој студији. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Др Момира Шарца у наслову "Значај промене хемостазног система код хируршког лечења анеуризме абдоминалне аорте класичном и ендоваскуларном техником" представља резултат оригиналног научног рада на пољу истраживања у области васкуларне хирургије.

2.3.Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Др Момира Шарца, васкуларни хирург, запослен у Клиници за васкуларну и ендоваскуларну хирургију ВМА, аутор је или коаутор великог броја научних радова из области васкуларне хирургије. Од значаја за писање овог извештаја су следеће студије:

Прва студија представља приказ случаја примене ендоваскуларног графта аортодуоденалне фистуле код болесника који је имао висок ниво Ig4. У студији је показано да је ова процедура ефикасна и минимално инвазивна код овакве врсте болесника Ова студија је објављена у часопису категорије **M22** (World J Gastroenterol 2012; 18(42): 6164-6167).

Друга студија представља приказ случаја примене ендоваскуларне реконструкције анеуризме абдоминалне аорте ретроградним протоком из артеријских грана саме анеуризме. Овим типом оперативног захвата, који је подразумевао емболизацију доње мезентеричне артерије, спречена је најчешћа компликација ове интервенције, а то је Endoleak типа II. Ова студија је објављена у часопису категорије **M51** (Med Pregl 2012; LXV (5-6): 255-258).

Трећа студија представља приказ случаја болесника задесно саморањеног у лову у пределу доњег екстремитета, код кога су се у даљем току болести развиле многоструке AV фистуле, које су затим санирани вишеструким хируршким интервенцијама. На крају, болесник је третиран ендоваскуларном оперативном техником, која је у потпуности санирала његов примарни проблем, а која, иначе, представља златни стандард у оваквом клиничком стању. Ова студија је објављена у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl 2011; 68(7): 616–620).

Четврта студија представља приказ случаја болесника који је примљен у болницу због јаких болова у трбуху. Додатни прегледи су показали присуство великог ретроперитонеалног хематома услед руптуре абдоминалне аорте. Због великог броја пратећих болести, лечен је ендоваскуларном хируршком техником, која је завршена успешно. Ова студија је објављена у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl 2014; 71(1): 78–82).

У петој студији, која представља део резултата докторске дисертације, испитивано је : Студија је обухватила 40 болесника код којих је изведена елективна операција анеуризме абдоминалне аорте (AAA), који су подељени у две групе: класична и ендоваскуларна процедура. ROTEM® тест је урађен у 4 тачке током оперативне процедуре. Резултати ове студије су показали да су поремећаји фактора хемостазе, праћени овим тестом израженији код класичне васкуларне у поређењу са ендоваскуларном хируршком техником. Ова студија је објављена у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl 2015; DOI: 10.2298/VSP150510123S).

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

- **Sarac M**, Marjanovic I, Bezmarevic M, Zoranovic U, Petrovic S, Mihajlovic M. An aortoduodenal fistula as a complication of immunoglobulin G4-related disease. World J Gastroenterol. 2012; 18(42):6164-7. **M22 – 5 бодова**
- **Sarac M**, Marjanović I, Zoranović U, Jevtić M, Misović S, Rusović S. Intrathrombus embolization of giant mesenteric inferior artery to prevent type II. endoleak]. Med Pregl. 2012; 65(5-6):255-8. **M51 – 2 бода**
- **Sarac M**, Marjanović I, Jevtić M, Misović S, Zoranović U, Rusović S. Endovascular repair of posttraumatic multiple femoral-femoral and popliteal-popliteal arteriovenous fistula with Viabahn and excluder stent graft. Vojnosanit Pregl. 2011; 68(7): 616-20. **M23 – 3 бода**
- **Sarac M**, Marjanović I, Tomić A, Sarac S, Bezmarević M. Endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. Vojnosanit Pregl. 2014; 71(1):78-82. **M23 – 3 бода**
- **Sarac M**, Marjanović I, Bezmarević M, Sarac S, Milic R, Obradovic S, Tomić A. Influence of open surgical and endovascular abdominal aortic aneurysm repair on clot quality assessed by ROTEM® test. Vojnosanit Pregl 2015; DOI: 10.2298/VSP150510123S **M23 – 3 бода**

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Циљеви истраживања идентични су са одобреним у пријави тезе.

Докторска дисертација Др Момира Шарца, написана је на 185 страници и садржи следећа поглавља: Увод, Хипотезу, Циљеве истраживања, Методе рада, Резултате, Дискусију, Закључке и Литературу. Рад садржи 85 табела, 12 слика, 19 схема и 48 графикона, док је у поглављу "Литература" цитирано 284 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У студији је анализирано 70 пацијента који су оперисани због ААА у Клиници за Васкуларну и ендоваскуларну хирургију ВМА, класичном и ендоваскуларном техником. Узорковање за испитивање је обављено по принципу „згодног“ узорка- уз задовољење критеријума за укључење у студију. Прву групу чинили су пацијенти код којих је ААА оперисана класичном (отвореном) техником (OR група - 40), а другу групу пацијенти који су оперисани ендоваскуларном техником (EVAR група - 30). Код свих пацијената ААА је потврђена налазом Multi Slice Computed Tomography - MSCT. Сви пацијенти који су оперисани имали су индикације за реконструкцију ААА по важећим и светски признатим критеријумима за лечење ААА .

Студијом су обухваћени и пацијенти код којих је учињена реконструкција симптоматске и руптуриране ААА као и пацијенти који су користили препарате ацетил салицилне киселине и клопидогрел у терапији.

Из студије су искључени пацијенти код којих се преоперативно знало да болују од хематолошких обољења, да су користили оралне антикоагулантне лекове, бубрежни болесници (серум креатинин већи од 200 $\mu\text{mol/L}$) , болести јетре, активних инфламаторних болести и малигнитета.

Анализирани су клинички и лабораторијски (општи хематолошки, биохемијски, имунолошки, хемостазни) параметри стандардни и нестандардни („Point of care“) хемостазни тестови. Крв је узимана венепункцијом на стандардан начин . Параметри су праћени преоперативно, интраоперативно, непосредно постоперативно, првог, трећег, седмог, четрнаестог и тридесетог дана. Непосредно преоперативно, интраоперативно и постоперативно је одређиван хемостазни статус ротационом тромбеластометријом (Rotational thromboelastometry - ROTEM). Анализирани су демографски и клинички параметри: старост, пол, коморбидитет, преоперативни скор америчке асоцијације анестезиолога (ASA) , величина ААА, трајање операције, дужина клемовања аорте за OR, количина изгубљене крви, количина надокнађене крви, интраоперативна диуреза, количина инфундованих кристалоидних и колоидних раствора, количина надокнађене крви и продуката крви (тромбоцити, концентровани фибриноген, криопреципитат, свежа смрзнута плазма (Fresch Frozen Plasma - FFP)) и количина добијеног контраста за EVAR процедуру.

У уводном делу кандидат је веома опсежно, јасно и прецизно, користећи најсавременије литературне податке изложио савремена сазнања о примени ендоваскуларне технике у лечењу ААА, као савременом принципу лечења.

У другом поглављу јасно су изложени циљеви истраживања као и конкретни задаци који су у складу са постављеним циљевима: утврдити повезаност између хемостазних параметара мерених класичним хемостазним тестовима и такозваним „Point of Care“

тестовима са појавом крварења и тромбозе током и након отворене и ендоваскуларне реконструкције анеуризме абдоминалне аорте; на основу хемостазних параметара и клиничке процене пре, током и након операције утврдити карактеристике хемостазних поремећаја који су карактеристични за нехируршко и хируршко крварење код хируршког лечења ААА; на основу карактеристика болесника, величине ААА, биохемијског и општег хематолошког профила као и хемостазних параметара креирати скор за предикцију значајног крварења код болесника са ААА који се лече отвореном хируршком техником и ЕВАР-ом; употребом „*Point of Care*“ („*Rotem*“ и „*Multiplate*“) теста идентификовати поремећај хемостазе и функције тромбоцита и на основу добијених резултата вршити циљану и специфичну корекцију хемостазе са циљем смањења потрошње целе крви и њених деривата као и смањење раног постоперативног морталитета и морбидитета.

Материјал и методологија рада, подударни са наведеним у пријави дисертације, презентовани су на одговарајући начин и врло прецизно. Студијски узорак је 70 пацијента који су оперисани због ААА у Клиници за Васкуларну и ендоваскуларну хирургију ВМА, класичном и ендоваскуларном техником. Узорковање за испитивање је обављено по принципу „згодног“ узорка- уз задовољење критеријума за укључење у студију. Прву групу чинили су пацијенти код којих је ААА оперисана класичном (отвореном) техником (ОР група - 40), а другу групу пацијенти који су оперисани ендоваскуларном техником (ЕВАР група - 30).

Сви пацијенти који су оперисани имали су индикације за реконструкцију ААА по важећим и светски признатим критеријумима за лечење ААА. Студијом су обухваћени и пацијенти код којих је учињена реконструкција симптоматске и руптуриране ААА као и пацијенти који су користили препарате АСА и клопидогрел у терапији.

Из студије су искључени пацијенти код којих се преоперативно знало да болују од хематолошких обољења, да су користили оралне антикоагулантне лекове, бубрежни болесници (серум креатинин већи од 200 $\mu\text{mol/L}$), болести јетре, активних инфламаторних болести и малигнитета.

Анализирани су клинички и лабораторијски (општи хематолошки, биохемијски, имунолошки, хемостазни) параметри стандардни и нестандардни („*Point of care*“) хемостазни тестови. Крв је узимана венепункцијом на стандардан начин. Параметри су праћени преоперативно, интраоперативно, непосредно постоперативно, првог, трећег, седмог, четрнаестог и тридесетог дана. Непосредно преоперативно, интраоперативно и постоперативно је одређиван хемостазни статус ротационом тромбеластометријом (ROTEM). Анализирани су демографски и клинички параметри: старост, пол, коморбидитет,

преоперативни скор америчке асоцијације анестезиолога (ASA) , величина AAA, трајање операције, дужина клемовања аорте за ОР, количина изгубљене крви, количина надокнађене крви, интраоперативна диуреза, количина инфундованих кристалоидних и колоидних раствора, количина надокнађене крви и продуката крви (тромбоцити, концентровани фибриноген, криопреципитат, свежа смрзнута плазма (FFP)) и количина добијеног контраста за EVAR процедуру.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани са 79 табела и 45 графикана. Показано је да: током саме интервенције, али и постоперативно дошло је до значајних промена у вредностима већине испитиваних параметра, не само код ОР него и код EVAR AAA, у групи болесника са значајним крварењем утврђене су значајне промене у параметрима хемостазе. Међутим, анализирањем параметара ROTEM тестова нађене су значајне промене у њима на самом почетку интервенције, што је говорило о могућем ризику за појаву крварења. Ово се пре свега односи на параметре: Extem CT, Extem MCF и Fibtem MCF, док класични хемостазни тестови нису давали прецизне податке о динамици хемостазе током интервенције. На основу вредности ових параметара ординирана је адекватна циљана терапију укључујући: хемокомплетан, криопреципитат, тромбоците, транексамичну киселину и свеже смрзнуту плазму. Овим је заустављена могућност појаве даљег нехируршког крварења. Овом студијом доказано је да стандардни хемостазни тестови пре интервенције нису високо сензитивни предиктори за појаву ризика од крварења. Ово се не подудара са подацима из литературе, с обзиром да су из студије искључени све пацијенти који су на било који начин преоперативно могли имати измењени хемостазни систем. Међутим, доказано је да неки клинички и морфолошки преоперативни параметри могу да укажу на повећан ризик од интраоперативног крварења. Међутим, параметри хемостазе мерени „Point of Care“ тестовима могли су да укажу на појаву ризика од крварења током саме интервенције, што је било од значаја како би се ординирала адекватна циљана терапија и самим тиме предупредило даље погоршање промена хемостазног система. Интраоперативни губитак крви био је главни предиктор хемостазних поремећаја током операције AAA. Пре свега, током саме интервенције најзначајнији пад забележен је у вредности фибриногена, хемоглобина, тромбоцита, а затим и осталих фактора коагулације, што је верификовано променама у нивоу поменутих фактора као и променама у ROTEM тестовима. Обзиром да је ОР група пацијената имала значајније губитке крви током операције, забележене су значајније промене у параметрима хемостазе него у EVAR групи. Међутим, током оперативне процедуре и постоперативно забележене су такође значајне промене у хемостази и у EVAR групи. Овим је показано да су пацијенти који су подвргнути минимално инвазивној хирургији каква је EVAR процедура такође у ризику за појаву

поремећаја у хемостази, те последично ризику од појаве компликација.

У поглављу дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација у наслову "Значај промене хемостазног система код хируршког лечења анеуризме абдоминалне аорте класичном и ендоваскуларном техником", по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. током саме интервенције, али и постоперативно дошло је до значајних промена у вредностима већине испитиваних параметра, не само код OR него и код EVAR AAA, у групи болесника са значајним крварењем утврђене су значајне промене у параметрима хемостазе. Међутим, анализирањем параметара ROTEM тестова нађене су значајне промене у њима на самом почетку интервенције, што је говорило о могућем ризику за појаву крварења. Ово се пре свега односи на параметре: Extem CT, Extem MCF и Fibtem MCF, док класични хемостазни тестови нису давали прецизне податке о динамици хемостазе током интервенције. На основу вредности ових параметара ординирана је адекватна циљана терапију укључујући: хемокомплетан, криопреципитат, тромбоците, транексамичну киселину и свеже смрзнуту плазму. Овим је заустављена могућност појаве даљег нехируршког крварења. Овом студијом доказано је да стандардни хемостазни тестови пре интервенције нису високо сензитивни предиктори за појаву ризика од крварења. Ово се не подудара са подацима из литературе, с обзиром да су из студије искључени све пацијенти који су на било који начин преоперативно могли имати измењени хемостазни систем. Међутим, доказано је да неки клинички и морфолошки преоперативни параметри могу да укажу на повећан ризик од интраоперативног крварења. Међутим, параметри хемостазе мерени „Point of Care“ тестовима могли су да укажу на појаву ризика од крварења током саме интервенције, што је било од значаја како би се ординирала адекватна циљана терапија и самим тиме предупредило даље погоршање промена хемостазног система.

2. Интраоперативни губитак крви био је главни предиктор хемостазних поремећаја током операције AAA. Пре свега, током саме интервенције најзначајнији пад забележен је у вредности фибриногена, хемоглобина, тромбоцита, а затим и осталих фактора коагулације, што је верификовано променама у нивоу поменутих фактора као и променама у ROTEM тестовима.
3. Обзиром да је OR група пацијената имала значајније губитке крви током операције, забележене су значајније промене у параметрима хемостазе него у EVAR групи. Међутим, током оперативне процедуре и постоперативно забележене су такође значајне промене у хемостазу и у EVAR групи. Овим је показано да су пацијенти који су подвргнути минимално инвазивној хирургији каква је EVAR процедура такође у ризику за појаву поремећаја у хемостазу, те последично ризику од појаве компликација..

2.6.Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати ове студије недвосмислено указују да ендоваскуларна оперативна техника има значајних предности у односу на класичну хирирупку технику, а које се, између осталог, огледају и у утицају на хемостазни статус.

2.7.Начин презентирања резултата научној јавности

Коначни резултати истраживања су публиковани до сада у часописима са међународном индексацијом, а планирано је и објављивање више радова као део оригиналног истраживања у часописима међународног значаја.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Др Момира Шарца под насловом "Значај промене хемостазног система код хируршког лечења анеуризме абдоминалне аорте класичном и ендоваскуларном техником", на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно замишљеној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне и недовољно проучаване и третиране проблематике.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата Др Момира Шарца, урађена под менторством Проф. др Слободана Обрадовића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за изучавање улоге хемостазног система у различитим примењеним хируршким техникама у лечењу анеуризме абдоминалне аорте.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом "Значај промене хемостазног система код хируршког лечења анеуризме абдоминалне аорте класичном и ендоваскуларном техником" кандидата Др Момира Шарца буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Миодраг Јевтић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, председник,

2. Проф. др Драган Чановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан,

3. Проф. др Предраг Ђурђевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан,

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

5. Доц. др Александар Томић, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

Крагујевац, 02. 11. 2015.