

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИЈЕМАЉИЦА	17. 11. 2022			
Орг. јед.	005	93970		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-750/23 од 11.10.2022.г године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Драгана Секулића под називом:

„Предикција феморо-дисталне артеријске реконструкције на основу симулације биомеханичких параметара код пацијената са периферном артеријском оклузивном болешћу“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. др Александар Цветковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
2. др Бојан Стојановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан
3. др Бошко Милев, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан

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

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат Драган Секулић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Периферна артеријска оклузивна болест (ПАОБ) је манифестација системске атеросклерозе на артеријама доњих екстремитета (ДЕ) која је повезана са повишеним ризиком исхемије ногу и повећаном стопом смртности. У својој еволуцији у почетку се манифестује интермитентном клаудикацијом, потом критичном исхемијом ногу, гангреном и на крају ампутацијом ДЕ.

Веома корисан дијагностички „screening“ метод по коме се одређује степен тежине ПАОБ представља израчунавање (енг.) „ankle-brachial index“-а (АБИ). Мултислајсна компјутеризована ангиографија (МСКА) крвних судова (КС) ДЕ представља златни стандард за морфолошку дескрипцију артеријског система као и за дијагностику места значајне стенозе на артеријском крвном суду.

Примарни циљ лечења ПАОБ је смањење степена прогресивне исхемије екстремитета, као и броја ампуација, као крајњег исхода исхемијске болести. У случају значајне ПАОБ која се манифестује критичном исхемијом екстремитета, индиковано је хируршко лечење у виду премоштавања оклудираних сегмената артерија као феморо-поплитеални и феморо-крурални, једном речју феморо-дистални „by-pass“ што представља „златни стандард“ у лечењу тешке ПАОБ.

За нумеричка решавања комплексних проблема у механици чврстих тела која се могу деформисати примарно је развијена метода анализа коначних елемената (АКЕ) (енгл. "Finite element analysis- FEA") којом се могу мерити и израчунати различите физичке величине у нивоу КС. Овом методом симулиран је проток кроз анеуризматски измењену грудну аорту, анастомозе у микроциркулацији, коронарне артерије. У овој студији кандидат се фокусира на мерење притиска односно АБИ јер ова физичка величина се може мерити како на пацијенту тако и на преоперативном и постоперативном АКЕ моделу добијеног на основу МСКА. На основу ових података могао би се предвидети исход феморо-дисталне реконструкције и значај који ће хируршка интервенција имати за пацијента.

2.2. Процена научног доприноса и крајњег исхода

Очекује се да не постоји статистички значајна разлика у вредностима АБИ мереним на пацијентима и на МСКА - АКЕ ангиографским моделима. Значај студије би био у томе да би се на овај начин могла урадити преоперативна МСКА на основу које би се методом АКЕ направио виртуелни хируршки „by-pass“. На том моделу могли би се предвидети постоперативни АБИ и видети значај будуће феморо-дисталне реконструкције. Доказивањем поменутих хипотеза у клиничкој пракси преоперативно би се могло предвидети да ли ће феморо-дисталном реконструкцијом ПАОБ прећи из значајног или тешког степена болести у умерени или благи стадијум. Тиме би се већ преоперативно могла математички претпоставити сврха операције. Показаће се да ли и у којој мери придружене болести, фактори ризика за ПАОБ, као и место оклузије (лат.) „arteriae femoralis superficialis (AFS)“ утичу на преоперативне и постоперативне вредности АБИ рачунатих како на пацијентима тако и на моделима.

2.3. Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације

Наслов: „Предикција феморо-дисталне артеријске реконструкције на основу симулације биомеханичких параметара код пацијената са периферном артеријском оклузивном болешћу“

Циљеви: Циљ ове студије је предвидети могућност непосредног исхода феморо-дисталне артеријске реконструкције на основу симулације биомеханичких параметара који не зависи од места оклузије КС, придружених болести и фактора ризика. У складу са главним циљем, постављени су следећи специфични циљеви ов студије:

1. Показати да је АКЕ метода којом се може конструисати виртуелни феморо-дистални „by-pass“ на основу ког ће се са великом вероватноћом претпоставити постоперативни АБИ код пацијената са феморо-дисталном „by-pass“ хирургијом.
2. Показати да вредности АБИ мерених на моделима и на пацијентима не одступају значајно
3. Показати да се на основу преоперативног МСКА налаза може са великом вероватноћом претпоставити да ли ће ПАОБ прећи из значајног или тешког

стадијума у благи или умерени то јест да ли ће „by-pass“ хирургија имати утицаја на побољшање тегоба пацијента

Хипотезе: На основу досадашњих знања из ове области, постављене су следеће хипотезе:

1. Вредности АБИ мерене на преоперативном МСКА моделу и на пацијентима преоперативно слажу се у великом проценту
2. Вредности АБИ мерене на постоперативном МСКА моделу и на пацијентима постоперативно слажу се у великом проценту
3. Вредности АБИ мерене на постоперативном АКЕ моделу феморо-дисталног „by-pass“-а и на постоперативном МСКА моделу слажу се у великом проценту
4. Вредности АБИ мерене на постоперативном АКЕ моделу феморо-дисталног „by-pass“-а и на пацијентима постоперативно слажу се у великом проценту
5. Вредности АБИ мерене на пацијентима и на моделима не разликују се према коморбидитету, полу, месту оклузије „AFS“ и факторима ризика за ПАОБ

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Клиничка опсервациона студија са математичким моделирањем на основу података добијених мерењем.

2.4.2. Популација која се истражује

Истраживачку популацију чиниће пацијенти оба пола са ПАОБ код којих је на основу досадашњих дијагностичких критеријума индикована феморо-дистална артеријска реконструкција. У истраживању ће учествовати 60 испитаника. Испитивање ће се вршити у Клиници за васкуларну и ендоваскуларну хирургију, Војномедицинске академије и Клиничког центра Србије где ће бити учињена феморо-дистална артеријска реконструкција, преоперативна и постоперативна МСКА КСДЕ, мерени АБИ преоперативно и постоперативно. Подаци ће бити прикупљани делом проспективно, делом ретроспективно у периоду од 01.01.2019. године. до 31.03.2022.године, са могућим продужењем периода до добијања адекватног узорка од 60 пацијената. Модели методом АКЕ ће бити формиран на основу тродимензионалних слика добијених МСКА. Проток крви биће рачунат Навијер-Стокс-овом (енгл. „Navier Stokes“) једначином са задатим почетним и граничним условима добијених мерењем.

Критеријуми за укључивање:

- Индикована феморо-дистална артеријска реконструкција због ПАОБ
- Очувана бубрежна функција
- Старији од 18 година
- Потписан пристанак пацијента
- Когнитивно очувани пацијенти

Критеријуми за искључивање:

- Индикована феморо-дистална артеријска реконструкција због других болести (анеуризме периферних артерија)
- Претходне операције на илијачним или артеријама ДЕ
- Претходна „by-pass“ хирургија на артеријама ДЕ

- Претходне ендоваскуларне процедуре на аорти, илијачним или артеријама ДЕ
- Малигнитет
- Бубрежна инсуфицијенција
- Пацијент одбија сарадњу
- Функционална неспособност пацијента

2.4.3. Узорковање

За потребе истраживања биће коришћен „згодни“ узорак консекутивног карактера. Релевантни подаци биће прикупљени од свих пацијената који испуњавају поменуте критеријуме, делом ретроспективно делом проспективно, а буду оперисани на клиници у периоду од 01.01.2019. године. до најкасније 31.03.2022. године то јест до прикупљања довољног броја испитаника према калкулацији величине узорка.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

Зависну варијаблу представљаће вредности АБИ. Ове вредности ће бити мерене на испитаницима помоћу Доплер ултразвучног апарата „ESAOTE SN 4790“. МСКА преоперативном и постоперативном као и на АКЕ постоперативном моделу вредности АБИ биће рачунате помоћу Навијер-Стоксове једначине.

Независне континуалне варијабле су:

- Старост
- Тежина
- Витални знаци
- Временски период коришћења вазопротективних лекова пре операције

Подаци о њима добијаће се увидом у медицинску документацију и биће изражени нумерички.

Независне категоријске варијабле:

- Пол: мушки/женски
- Место оклузије „AFS“: проксимална, средња или дистална трећина
- Тип операције и пречник графта
- Придружене болести (дијабетес мелитус, артеријска хипертензија, хронична опструктивна болест плућа)
- Пушачки стаж (да, не, бивши пушач)

2.4.5. Снага студије и величина уорка

Величина узорка и снага студије је одређена коришћењем програма „G*Power 3.0.10.“ Студијом су дефинисане две групе података. Први су подаци АБИ добијени АКЕ методом на основу преоперативне односно постоперативне МСКА, као и АКЕ методом виртуелне хирургије користећи само преоперативну МСКА док су друга група података ти исти подаци али добијени експериментално мерењем на пацијентима. За поређење вредности АБИ између ове две групе података користи се „t“ тест независних узорака. За примену двостраног теста значајности, при чему су ове две групе података бројчано једнаке ($N1/N2=1$), уз ниво значајности алфа=0,05 и снагу студије од 95% и величину ефекта 0,8 (усвојена је препоручена вредност за велики утицај) добија се да по групи треба да имам најмање по 42 испитаника. Да би задовољили постављени критеријум о снази студије, усвајам 60 испитаника чиме постижем снагу студије од 95,75%

2.4.6. Статистичка анализа

Статистичка анализа података радиће се у програму „IBM SPSS Statistics v.23”. Непрекидне променљиве ће бити приказане дескриптивно коришћењем најмање и највеће вредности, средње вредности и стандардног одступања. Категоријске променљиве ће бити приказане дескриптивно коришћењем апсолутне и релативне учесталости, као и графички коришћењем кружног графикона. За проверу нормалности расподеле података, користиће се Колмоогов-Смирнов, односно „Shapiro-Wilk”- ов тест и зависности од величине узорка, као и графички метод коришћењем хистограма. Уколико подаци буду пратили нормалну расподелу, за статистичку анализу података користиће се параметарски тестови, у супротном одговарајући непараметарски тестови.

За анализу значајне разлике између вредности АБИ добијене „МССТ” ангиографијом помоћу АКЕ на преоперативном, постоперативном и моделу АКЕ виртуелне хирургије и вредности добијених експериментално на пацијентима користиће се „t” тест независних узорака уколико подаци прате нормалну расподелу, односно „Mann-Whitney” тест уколико подаци не прате нормалну расподелу. Значајни резултати ће бити представљени графички коришћењем стубичастог односно кутијастог графикона.

Резултати ће се сматрати статистички значајним уколико је „p” вредност мања од 0,05.

2.5. Значај истраживања за развој науке

На основу доступне литературе може се закључити да је „by-pass” хирургија метода избора у лечењу пацијената са периферном артеријском оклузивном болешћу. Непосредна проходност графта и могућност предикције постоперативног ефекта био би још један корак у одлучивању модалитета лечења. Очекује се да се методом коначних елемената може предвидети непосредни исход „by-pass” хирургије који неће зависити од придружених ризика и места оклузије артерије.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Како постоје могућности конзервативног и хируршког лечења периферне артеријске оклузивне болести потребно је донети праву одлуку о начину лечења. Ово истраживање би донело корак даље у процесу одлучивања и правовременом терапијском избору. Методом коначних елемената до сада је симулиран проток кроз анеуризматски изменјену грудну аорту, микроанастомозе крвних судова, желудачно-цревне анастомозе. Оригиналност студије састоји се у томе што се може предвидети нумерички исход периферне „by-pass” хирургије повезивањем анализе коначних елемената и вредности АБИ.

2.7. Кратка биографија и научно истраживачки рад кандидата

Драган Секулић је завршио Интегрисане академске студије медицине на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2005. године са просечном оценом 7,83 и стекао стручно звање доктора медицине. На Војномедицинској академији је 2018. године завршио специјализацију из васкуларне хирургије, и стално је запослен у Клиници за васкуларну и ендоваскуларну хирургију Војномедицинске академије. Публиковао је као први аутор 1 рад

категорије M53 и 1 рад у часопису M23 категорије чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

- **Sekulić Dragan**, Marjanović Ivan, Leković Ivan, Paunović Dragana, Milev Boško, Tomić Aleksandar. Below-knee bypasses using venous "cuffs". Vojnosanitetski pregled, 2022 OnLine-First (00):50-50; |<https://doi.org/10.2298/VSP210507050S> M23

3. Предлог ментора

За ментора ов докторске дисертације се предлаже проф. др Александар Томић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране за ужу научну област *Хирургија*.

Проф. др Александар Томић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови проф. др Александра Томића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. D.Z. Milasinovic, D.B. Sekulic, D.D. Nikolic, A.M. Vukicevic, **A.P. Tomic**, U.M. Miladinovic, D.S. Paunovic, N.D. Filipovic. Virtual ABI: A computationally derived ABI index for noninvasive assessment of femoro-popliteal bypass surgery outcome. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021;208 106242. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106242>.
2. Драган Б. Секулић, **Александар П. Томић**, Данко З. Милашиновић, Далибор Д. Николић, Драгана С. Пауновић, Урош М. Миладиновић, Игор М. Секулић, Маја Савић Секулић, Бошко И. Милев. Хемодинамика феморо-поплитеалне „by-pass“ хирургије методом анализе коначних елемената. *Медицински часопис* (2021);55;2 DOI: <https://doi.org/10.5937/mckg55-31632>
3. Sekulić Dragan, Marjanović Ivan, Leković Ivan, Paunović Dragana, Milev Boško, **Tomić Aleksandar**. Below-knee bypasses using venous "cuffs". *Vojnosanitetski pregled*, 2022 OnLine-First (00):50-50; |<https://doi.org/10.2298/VSP210507050S>
4. **Tomic Aleksandar P**, Milovic Novak, Marjanovic Ivan R, Lekovic Ivan, Bjelanovic Zoran, Sarac Momir M, Vavic Neven N, Ignjatovic Ljiljana, Stamenkovic Dusica M, Mickovic Sasa. Aortobifemoral reconstruction and renal transplantation in a patient with abdominal aortic aneurysm and occlusion of iliac arteries: A case report (Article) *VOJNOSANITETSKI PREGLED* 2017;74; 81-84

4. Научна област дисертације

Медицина.

Предмет истраживања се односи на могућност конструисања виртуелног феморо-дисталног „by-pass“-а методом анализе коначних елемената уз претходну мултислајсну компјутеризовану ангиографију крних судова доњих екстремитета и вредности „ankle-brachial index“-а. Предмет истраживања, циљ и постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању су међусобно усклађени, а предложени ментор има научне компетенције које су подударне са предметом истраживања.

5. Научна област чланова комисије

1. др Александар Цветковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник
2. др Бојан Стојановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан
3. др Бошко Милев, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан

Сви предложени чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Драгана Секулића имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Драган Секулић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Драгана Секулића под називом „Предикција феморо-дисталне артеријске реконструкције на основу симулације биомеханичких параметара код пацијената са периферном артеријском оклузивном болешћу“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

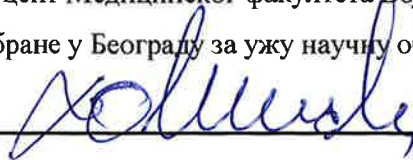
др Александар Цветковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
за ужу научну област *Хирургија*, председник



др Бојан Стојановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу
научну област *Хирургија*, члан



др Бошко Милев, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета
одбране у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан



У Крагујевцу, 07.11.2022. године