

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ГРМБ БРОЈ	01.12.2022
Организација	
05	13944

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-750/22 од 11.10.2022. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата Ивана Стојадиновић и предложеног ментора за израду докторске дисертације под називом:

„Ефекат примене транексамичне киселине на смањење интраоперативног и постоперативног крварења и појаву тромбоемболијских компликација код пацијената са преломом кука“

Чланови комисије су:

1. др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
2. др Иван Радосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. др Мирослав Миланков, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду 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

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Преломи проксималног крајка бутне кости представљају велики клинички проблем због бројних компликација и великог морталитета. Морталитет у првој иде и до 25%. Један од главних проблема код особа са преломом кука представља крварење. Оно настаје непосредно након повреде, мада се може јавити и као компликација оперативног лечења.

То често доводи до постоперативних анемија и потреба за надокнадом крви. Последњих година, као начин решавања горе наведених проблема, све више се уводи употреба транексамичне киселине. Заједно са ϵ -аминокапроичном киселином и аprotинином, транексамична киселина спада у антифибринолитике. Она делује преко реверзибилне реакције са плазминогеном и активном протеазом, плазмином. Везујући се за лизинске рецепторе, спречава плазминоген, односно плазмин, да се веже за фибрин. На тај начин, спречава разградњу фибриноског угрушка, чиме утиче на смањење крварења. Са друге стране, постоји сумња да се применом оваквих препарата повећава ризик за настајање тромбоемболијских компликација. Многе студије описују примену транексамичне киселине у ортопедској хирургији, првенствено у артропластичној и спиналној хирургији. Неки аутори нису успели да докажу значајно смањење постоперативног крварења и потреба за трансфузијом крви код испитиване и контролне групе. Насупрот њима, доста аутора доказује ту значајну разлику, али највише везано за артропластичну хирургију. Студије на пацијентима који су задобили прелом кука постоје, али су добијени резултати много мање убедљиви него у студијама са пацијентима којима је рађена тотална артропластика кука или колена, нарочито везано за појаву тромбоемболијских компликација.

У овом истраживању испитаће се да ли примена транексамичне киселине код пацијената са преломом кука смањује периоперативно крварење и потребу за трансфузијом крви, а са друге стране да ли повећава ризик од тромбоемболијских компликација. У студију ће бити укључено 80 пацијената са преломом кука, подељених у две групе. Једној групи ће се давати транексамична киселина а другој плацебо. Транексамична киселина ће се давати у две дозе. Прва од 15mg/kg телесне тежине, непосредно пре операције, а друга, у истој дози три сата након тога. Лек ће се апликовати као спора интравенска ињекција. Сваком пацијенту биће мерене преоперативне вредности хемоглобина, хематокрита, D-димера, крвног притиска. Затим ће се за време саме операције мерити количина аспириране крви, а након операције количина дрениране крви из ране у року од 24ч. Сваком пацијенту ће се мерити постоперативне вредности хемоглобина и хематокрита, број јединица крви потребних за трансфузију у постоперативном периоду од 14 дана као и укупни губитак крви (мерен *Gross* једначином). Утицај примене транексамичне киселине на појаву тромбоемболијских компликација биће мерен од стране васкуларног хирурга, ултразвуком доњих екстремитета, код сваког пацијента, 24ч сата пре и 72ч након операције.

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Резултати ове студије могли би показати позитиван ефекат овог лека на смањење крварења код особа са преломом кука, уз истовремену потврду безбедности везане за појаву тромбоемболијских компликација.

2.3. Наслов, циљеви и хипотезе докторске дисертације

Наслов: Ефекат примене транексамичне киселине на смањење интраоперативног и постоперативног крварења и појаву тромбоемболијских компликација код пацијената са преломом кука

Циљеви: утврдити да ли примена транексамичне киселине код пацијената са преломом кука утиче на:

1. смањење интраоперативног и постоперативног крварења
2. вредности хемоглобина и хематокрита код пацијената након операције
3. смањење потребе за трансфузијом крви
4. ризик од тромбоемболијских компликација

Хипотезе:

1. Постоји значајна разлика у количини крварења код пацијената који су примили транексамичну киселину у односу на пацијенте који нису.
2. Постоји значајна разлика у постоперативним вредностима хемоглобина и хематокрита код пацијената који су примили транексамичну киселину у односу на оне који нису.
3. Постоји значајна разлика у потребама за трансфузијом крви код пацијената који су примили транексамичну киселину у односу на оне који нису.
4. Нема значајне разлике у појави дубоке венске тромбозе и других тромбоемболијских компликација код пацијената који су примили транексамичну киселину у односу на пацијенте који су примили плацебо.

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Проспективна рандомизирана клиничка студија. За ово испитивање постоји сагласност Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Крагујевац.

2.4.2. Популација која се истражује

Пацијенти са преломом кука оперативно лечени у Клиници за ортопедију и трауматологију Универзитетског Клиничког Центра Крагујевац.

2.4.3. Узорковање

Пацијенти ће бити подељени у две групе, једна којој би се давала транексамична киселина и друга којој би се давао плацебо. Рандомизација ће се спровести путем затворених коверата са бројем групе, који ће се отворити непосредно пре операције. Транексамична киселина ће се давати у две дозе. Прва од 15mg/kg телесне тежине, непосредно пре операције, а друга, у истој дози три сата након тога. Лек ће се апликовати као спора интравенска ињекција.

Критеријуми укључења/искључења:

-У студију ће бити укључени пацијенти оба пола, преко 18 година старости, са потврђеном дијагнозом прелома кука (преломи врата бутне кости и трохантерни преломи), као и индикацијом за оперативно лечење. Оперишу се сви преломи кука, осим уколико не постоји активни инфективни процес или лоше опште стање које представља ризик за оперативно лечење. Одлука се доноси уз консултацију са анестезиологом.

У студију неће бити укључени:

-пацијенти са политраумом,

-пацијенти са поремећеним коагулационим статусом (уколико су: протромбинско време, *INR*, активисано парцијално тромбoplastинско време, фибриноген, анти-тромбин III, *D-dimer* –ван реферантних вредности),

-са сумњом на преосетљивост на транексамичну киселину,

- пацијенти са отвореним преломима,

- пацијенти са дуготрајним антикоагулантним терапијама које се не могу прекинути,

- са претходном појавом артеријске или венске тромбозе или тромбоемболијским компликацијама,

- пацијенти са патолошким преломима,

- дубока венска тромбоза (ДВТ) или плућна емболија дијагностиковани у последњих годину дана,

- цереброваскуларни инсулт (*СВИ*) или инфаркт миокарда у последњих годину дана,

- пацијенти са дисеминованом интраваскуларном коагулацијом (ДИК),

- историја субарахноидалне хеморагије,

- присуство конвулзија у анамнези,
- присуство наследних коагулопатија (тромбофилија) у породици,
- ренална инсуфицијенција (дијагноза се поставља на основу анамнезе, прегледа и лабораторијских анализа - одређивање клиренса креатинина и јачине гломерулске филтрације (гломеруларна филтрација < 30ml/min (12)), уз обавезан извештај нефролога),
- озбиљна оштећења јетре (дијагноза се поставља на основу анамнезе, клиничког прегледа, лабораторијских налаза: смањена количина албумина у серуму, фактора коагулације, холестерола, повећане вредности ензима јетре *AST* (Аспартат трансминаза), *ALT* (Аланин трансминаза), *GGT* (Гама глутамил трансминаза). Уз обавезан извештај гастроентеролога),
- труднице,
- дојиље.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

- Независне варијабле: преоперативне вредности хемоглобина, хематокрита, *D*-димера, крвног притиска, врста оперативног лечења
- Зависне варијабле: количина крви аспирирана за време операције, постоперативне вредности хемоглобина и хематокрита, број јединица крви потребних за трансфузију у постоперативном периоду од 14 дана, укупни губитак крви (мерен *Gross* једначином (13)), присуство дубоке венске тромбозе (ДВТ) дијагностиковане ултразвуком доњих екстремитета, дијагностикована емболизација плућа (уколико постоји сумња, радиће се сцинтиграфија плућа и мултислајсна скенер дијагностика (*MSCT*) дијагностика).
- Збуњујуће варијабле: пол, старост, врста прелома (врат бутне кости, трохантерна регија)

Gross једначина за укупан губитак крви подразумева математичку формулу која укључује више вредности: *BV*- запремина крви пацијента пре операције, *H*-висина, *W*-тежина, коефицијенте k_1 0,3669, k_2 0,3219, k_3 0,6041 за мушкарце и k_1 0,3561, k_2 0,03308 и k_3 0,1833 за жене; Hct_{preop} и Hct_{postop} -преоперативне и постоперативне вредности хематокрита $V_{loss\ total}$ – укупни губитак крви (14).

$$BV = k_1 \times H^3 + k_2 \times W + k_3 \quad V_{loss\ total} = BV \times (Hct_{preop} - Hct_{postop})$$

Као индикација за постоперативну трансфузију крви узимаће се вредност хемоглобина испод 80g/l. У преоперативном и постоперативном периоду био би рађен ултразвучни преглед крвних судова доњих екстремитета, код сваког пацијента, у циљу евентуалног регистровања симптоматске или асимптоматске дубоке венске тромбозе. У хируршком

лечењу ће бити спроведене операције које представљају стандардне процедуре за дате врсте прелома (парцијална протеза, гама клин, динамички завртањ за кук), од стране увек исте хируршке екипе. Операција ће се извести у периоду од најкасније 48 сати од повреде. Праћење сваког пацијента ће бити три месеца након операције.

2.4.5. Снага студије и величине узорка

Величина узорка израчуната је на основу студије Sadeghi M и сарадника (4), при чему су дефинисани почетни параметри за снагу студије 80% и вероватноћа грешке првог типа (α) од 0,05 за двосмерно тестирање хипотезе. Употребом компјутерског софтвера G* power 3.1.9 (15), на основу наведених параметара применом t-теста израчунато је потребна величина узорка, најмање 80 испитаника.

2.4.6. Статистичка анализа

Прикупљени подаци биће описани дескриптивним методама и анализирани одговарајућим статистичко-аналитичким тестовима. За опис континуирани података користиће се мере централне тенденције (аритметичка средина) и мере варијабилитета (стандардна девијација и интервал варијације). Категоријални подаци биће представљени у облику процената, као показатеља структуре. Нормалност расподеле континуираних података одређиваће се рачунским и графичким методама. Тестирање разлике континуираних података вршиће се применом Студентовог Т-теста, односно Mann-Whitney U test, у случају неправилне дистрибуције података. Тестирање разлике категоријаних података вршиће се применом χ^2 тест, односно Fisher-ов тест у случају малих усталости. Помоћу бинарне логистичке регресије утврдиће се значај појединих фактора/предиктора ризика, када они самостално и заједнички делују.

Подаци ће бити обрађени у SPSS статистичком програму, верзија 20 (IBM, Armonk, NY, USA), а вредности $p \leq 0,05$ сматраће се статистички значајним. Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Резултати овог истраживања ишли би у прилог томе да примена транексамичне киселине код пацијената са преломом кука, смањује интра и постоперативно крварење, а такође и потребу за каснијом надокнадом крви. Очекује се и да примена транексамичне киселине не повећава значајно ризик од настанка ДВТ и тромбоемболијских компликација.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Иако се последњих година као начин смањења периперативног крварења код ортопедских операција све више користи транексамична киселина, потребнија су детљнија истраживања која ће прецизније показати дејство овог лека на смањење крварења, а са друге стране доказати и безбедност његове примене. Ова студија има за циљ да то испита код пацијената којима се оперативно збрињава прелом кука, при чему ћемо осим дејства и безбедности примене транексамичне киселине, указати и на оптимално дозирање и време апликације тог лека.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Иван Стојадиновић је рођен у Крагујевцу 06.06.1978. године. Завршио је Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, са просечном оценом 8,60. Специјализацију из ортопедске хирургије и трауматологије завршио је на Медицинском факултету Универзитета у Београду, са одличним успехом 2013.године. Студент докторских академских студија, смер Клиничка и експериментална хирургија, од 2013. године. Тренутно је запослен у Клиници за ортопедију и трауматологију, Одељење спиналне хирургије, као лекар специјалиста.

Члан је Спиналног удружења Србије, Српске ортопедско трауматолошке асоцијације, Српке трауматолошке асоцијације, члан Лекарске коморе Србије и Српског лекарског друштва. Аутор и коаутор је више стручних радова у домаћим и страним часописима.

Кандидат је објавио један рад у целини за штампу у рецензираном часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Stojadinovic IB, Ristic BM, Knezevic DR, Milenkovic ZS, Prodanovic NS, Zornic NR, Milosevic JB. The effect of tranexamic acid on the reduction of intraoperative and postoperative blood loss and thromboembolic risk in patients with hip fracture. *Open Med.* 2022; 29;17(1): 857-862. doi: 10.1515/med-2022-0482. **M23**

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Бранко Риситћ**, редовни професор Факултета медицинских наука за ужу научну област Хирургија. Предложени наставник 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 у вези са темом докторске дисертације:

1. Prodovic T, **Ristic B**, Rancic N, Bukumiric Z, Zeljko S, Ignjatovic-Ristic D. Factors Influencing The Six-Month Mortality Rate In Patients With A Hip Fracture. Zdr Varst. 2016;55(2):102-7.
2. Pesic G, Jeremic J, Nikolic T, Zivkovic V, Srejovic I, Vranic A, Bradic J, Ristic B, Matic A, Prodanovic N, Jakovljevic V. Interleukin-6 as possible early marker of stress response after femoral fracture. Mol Cell Biochem. 2017;430(1-2):191-199.
3. Prođović T, **Ristić B**, Vučetić D, Ignjatović-Ristić D. The impact of gender differences on mortality in elderly patients after hip fracture. Vojnosanit Pregl, 2018; 75(9): 918-925.
4. Glišić M, Blagojević Z, Stevanović V, **Ristić B**, Matić A. Diagnosis and surgical treatment of the posterior knee instability. Vojnosanit Pregl. 2018;75(3):281-9.
5. Prodanovic N, Petrovic-Savic S, Devedzic G, Matic A, Radovanovic D, **Ristic B**. Comparative gait analysis of patients with different design of total knee arthroplasty. Srp Arh Celok Lek. 2021;149(9-10):579-584.
6. Stojadinovic I, **Ristic B**, Knezevic D, Milenkovic Z, Prodanovic N, Zornic N, Milosevic J. The effect of tranexamic acid on the reduction of intraoperative and postoperative blood loss and thromboembolic risk in patients with hip fracture. Open Medicine 2022; 17: 857–862

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Хирургија

Предмет истраживања се односи на испитивање ефикасности примене транексамичне киселине на смањење крварења код опериативно лечених пацијената са преломом кука и процену безбедности примене лека на тромбоемболијске компликације. Предлог докторске дисертације наведена научну област.

Предмет истраживања, циљ, постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању међусобно су усклађени, а предложени ментор има научне компетенције подударне са предметом истраживања.

5. Научна област чланова комисије

др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;

др Иван Радосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;

др Мирослав Миланков, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Хирургија, члан.

Сви предложени чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Ивана Стојадиновића имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

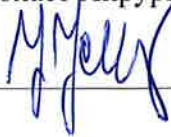
Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада Ивана Стојадиновића, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.

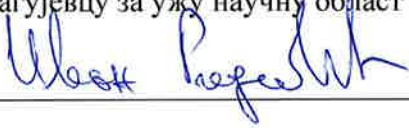
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Ивана Стојадиновића под називом:

Чланови комисије:

Проф. др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник



Доц. др Иван Радосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;



Проф. др Мирослав Миланков, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Хирургија, члан.

