

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-2549/3-6 од 14.04.2010. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Лековић Ивана под насловом:

" Значај субкутане паратибијалне фасциотомије у лечењу хроничног венског улкуса "

Чланови комисије су:

1. Проф. др Љубиша Аћимовић, председник, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија
2. Доц. Др Слободан Милисављевић члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија
3. Доц. др Миле Игњатовић члан, доцент Војномедицинске академије, за ужу научну област Хирургија

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Иван Лековић рођен је 1973. године у Бијелом Пољу, где је завршио основну и средњу школу. Медицински факултет Универзитета у Београду уписује 1992. године и исти завршава 1998. године, у предвиђеном року са просечном оценом 9,66. По обављању лекарског стажа и полагања стручног испита добија специјализацију из опште хирургије на Војномедицинској академији 2000. године, коју завршава са одличним успехом 2005 године. Од априла 2005 па до фебруара 2006 ради као хирург специјалиста на Клиници за кардио хирургију ВМА. Од фебруара 2006 па до данас запослен као хирург специјалиста на Клиници за васкуларну хирургију ВМА. Од октобра 2006 па до априла 2008 био на субспецијализацији из васкуларне хирургије у СР Немачкој у Улму. Члан је трансплантационог тима ВМА као и тима за ендоваскуларну хирургију ВМА. Члан је више домаћих и међународних удужења: СЛД-а, Удружења флеболога Србије, Немачког друштва хирурга. Завршио је међународни курс за примену вакума у лечењу рана. Говори немачки, руски и енглески језик. Ожењен и отац два детета.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Значај субкутане паратибијалне фасциотомије у лечењу хроничног венског улкуса ”

Предмет: Предмет рада је из области васкуларне хирургије и за циљ има да утврди значај примене хируршке процедуре означене као субкутана паратибијална фасциотомија у лечењу хроничног венског улкуса.

Хипотезе: Субкутана паратибијална фасциотомија примењена током хируршког лечења хроничног венског улкуса (ХВУ) је безбедна метода која није праћена компликацијама, која се лако изводи и доводи до значајно бржег затварања ХВУ у комбинацији са класичним методама лечења, јер доводи до значајног пада притиска у медијалном мишићном компартменту као и пораста транскутаног парцијалног притиска кисеоника у околини ХВУ што доводи стварања услова за брже и сигурније зарастање улкуса.

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је уписао постдипломске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу на изборном подручју клиничка и експериментална хирургија школске 2008/09 године.

Кандидат је положио усмени докторски испит и објавио један рад у часопису међународног значаја верификованог посебном одлуком као први аутор и два рада у часопису међународног значаја верификованог посебном одлуком као коаутор, и три саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу као коаутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- Leković I., Mišović S, Bjelanović Z, Drašković M, Tomić A. Primena subkutane paratibijalne fasciotomije u lečenju hroničnog venskog ulkusa-klinička iskustva. Vojnosanitetski pregled (u štampi)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хронични венски улкус спада у најмасовнија обољења човечанства и представља једну од најтежих компликација хроничне венске инсуфицијенције (ХВИ). Жене оболевају 2 до 3 пута чешће од мушкараца и највећа учесталост оболевања је између 40 и 45 године, односно у популацији радно способног становништва.

Лечење улкусне болести спада у најкомплекснија лечења уопште и често је скопчано са веома неизвесним успехом. Преко 30 % пацијената са хроничним венским улкусом се лечи дуже од 20 година а око 10 % пацијената дуже од 30 година. Улкус крурис чини између 57% и 80 % свих хроничних улцерација. Један венски улкус крурис, који под оптималном флеболошком терапијом не показује тенденцију зарастања или који у току 12 месеци није зарастао, сматра се резистентним на терапију и према класификацији ХВИ по Widmer-у одговара стадијуму 3 а према ЦЕАП класификацији (Clinical condition, Etiology, Anatomic location, Pathophysiology) одговара стадијуму Ц 5-6.

Узрок хроничног венског улкуса (ХВУ) јесте ХВИ. Код ХВИ постоји дуготрајна хипертонија венског система доњих екстремитета која је везана за венску хиперволемију. Сама венска хиперволемија настаје услед инсуфицијенције субфасцијалних, трансфасцијалних и/или епифасцијалних вена, што доводи до сметњи у макро- и микроциркулацији. Узроци венске инсуфицијенције су најчешће

инсуфицијенција венских валвула, било на површним, дубоким венама или на комуникантним, али може настати и као последица опструкције вена или њихове деструкције кроз процес венске тромбозе те се према локализацији погођених вена могу разликовати супрафасцијала и субфасцијална форма ХВИ.

Код супрафасцијалне форме ХВИ присутни су варикозитети у сливу велике и/или мале сафенске вене (ВСМ и ВСП) услед инсуфицијенције њихових валвула уз често присутну инсуфицијенцију валвула перфорантних вена које дренирају површни у дубоким венски систем. Најчешћи узрок је урођена слабост венског система у комбинацији са оптерећењем у смислу дуготрајног стајања везаног за занимање(конобари , фризерии...). Код субфасцијалне форме присутна је инсуфицијенција дубоког венског система и његовог валвуларног апарата а као последица тромбозе , ретко као последица повреде или присутних артерио-венских фистула. Инсуфицијенција венских валвула даље доводи до рефлукса (ретроградног тока) као и до рециркулације венске крви , што све води ка ометању нормалног отицања венске крви из доњих екстремитета. Последица отежаног враћања венске крви је хронична венска хипертонија која доводи до повећања трансмуралног притиска у капиларним и посткапиларним крвним судовима, са последичним оштећењем капилара коже, трансудације у кожу и инфилтрације коже активираним леукоцитима као и проласка запаљенских ћелија као и еритроцита у кожу. Крајњи супстрат је дерматолипосклероза или *Atrophie blanche* и на крају венскај улцерација.

Дијагностика ХВУ обухвата првенствено дијагностичке поступке за разјашњење узрока хроничне венске инсуфицијенције и то у првом реду физикални преглед , затим колор-доплер сонографско испитивање венског система доњих екстремитета као и у појединим случајевима примену флебографије и прегледа магнетном резонанцом. Након утврђивања узрока ХВИ која је резултирала ХВУ може се планирати вид лечења.

Основе лечења ХВУ леже у његовој патофизиологи: како је ХВУ најтежа форма ХВИ, терапија мора за циљ имати редукацију притиска и оптерећена волуменом венског система доњих екстремитета. Када год је могуће треба предузети каузалну терапију којом се искључују патолошки рефлукс и рециркулација венске крви. Код супрафасцијалне форме ХВИ то је могуће стрипингом инсуфицијентне велике и/или мале сафенске вене и подвезивањем инсуфицијентних перфораторних вена чиме се искључује узрок ХВИ . Међутим код субфасцијалне форме ХВИ где постоје промене на дубоком венском систему могућности искључења узрока патолошког рефлукса нису велике. У лечењу се данас користе конзервативне методе као што су градуисана медицинска компресивна терапија уз давање венотоника , тоалета и превијање ХВУ бројним палетама комерцијалних препарата за негу рана, као и оперативно лечење које се састоји у оперативним поступцима као што су стрипин ВСМ и/или ВСП , субфасцијална ендоскопска дисекција перфораторних вена (СЕПС) , реконструкције валвула дубоких вена, покривање улцерације трансплантатом коже по Тиршу.

У лечењу ХВУ стадијума Ц 5-6 примењују се бројне методе како конзервативне тако и оперативне, сходно етиологији и локалном налазу али постоји велика стопа рецидива као и резистентност на бројне методе лечења. Као најсврсисходнија се показала мултидисциплинарност у лечењу уз учешће лекара више специјалности. Наиме хронична венска инсуфицијенција са сметњама у венској макроциркулацији покреће читав низ механизма који за последицу имају проширену склерозу коже,

поткожног ткива и на крају фасције погођеног екстремитета што све води ка једној циркуларној липодерматофасциосклерози потколенице са улкусом. Развијена циркуларна липодерматофасциосклероза има за последицу развијање хроничног фасциокомпресивног синдрома потколенице уз последичну хроничну исхемију што још више отежава зарастање улкуса. Што је дужа еволуција улкусне болести то су и израженије и теже промене околине улкуса са стварањем и калцификација у поткожном масном ткиву и фасцији што све доводи до формирања једног оклопа у виду задебљане и промењене фасције у дисталној трећини потколенице. Услед овога и долази до формирања хроничног фасциокомпресивног синдрома у потколеници и константно повећаног притиска у мишићним одељцима потколенице које онемогућавају нормалну артеријску циркулацију уз последичну исхемију како мишића тако и нерава, поткоже и коже (хронични венски компартмент синдром). Услед повећаног притиска и склерозе отежана је и лимфна дренажа што доводи до отока и новог повећања притиска чиме се формира циркулус витиосус. У стадијум Ц 5-6 болести, лечење подразумева отклањање узрока хроничне венске инсуфицијенције, што се постиже подвезивањем инсуфицијентних перфоратора, стрипингом ВСМ и/или ВСП.

СЕПС и покривање улкуса Гиршовим трансплантатом није довољно јер отклања само узрочни фактор-хроничну венску инсуфицијенцију, али оставља као последицу хронични фасциокомпресивни синдром са хроничном исхемијом потколенице. Због наведеног, ову процедуру је потребно употпуни извођењем субкутане паратибијалне фасциотомије чиме се отвара склерозирана фасција у пределу улкуса и смањује притисак у ткивима околине а пре свега у мишићним компартментима, што би требало да побољша микроциркулацију и прокрвљеност у погођеној регији и самим тим и оксигенацију чиме се убрзава и зарастање улкуса. Смањење притиска након паратибијалне фасциотомије олакшава и лимфну дренажу, чиме се смањује оток, што све укупно побољшава локалне услове за микроциркулацију и зарастање улкуса.

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

Циљ. Основни циљ студије је да се кроз поређење класичних метода лечења хроничног венског улкуса (ХВУ) без примене субкутане паратибијалне фасциотомије (СПТФ) са класичним методама лечења ХВУ уз примену СПТФ, одреди значај субкутане паратибијалне фасциотомије на лечење ХВУ.

Основни циљ ће се постићи помоћу клиничког поређење тока и времена зарастања улкуса код пацијената са СПТФ и без СПТФ у току 6 месеци од започете терапије.

Да би се основни циљ постигао постављени су и секундарни циљеви:

1. Одредити транскутани парцијалног притиска кисеоника околине ХВУ непосредно пред почетак лечења, након 5 дана од почетка лечења, по истеку првог, трећег и шестог месеца од почетка терапије.
2. Одредити притисак у медијалном мишићном компартменту у лежећем положају у околини улкуса непосредно пред почетак лечења, након 7 дана од почетка лечења, по истеку првог, трећег и шестог месеца од почетка терапије,
3. Утврдити појаву компликација код примене субкутане паратибијалне фасциотомије

Значај. Резултати ове студије ће показати да се применом субкутане паратибијалне фасциотомије отвара склерозирана фасција у пределу улкуса и смањује притисак у ткивима околине а пре свега у мишићним компартментима, што би требало да побољша микроциркулацију и прокрвљеност у погођеној регији и самим тим и оксигенацију чиме се убрзава и зарастање улкуса. Смањење притиска након паратибијалне фасциотомије олакшава и лимфну дренажу, чиме се смањује оток , што све укупно побољшава локалне услове за микроциркулацију и зарастање улкуса.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

У лечењу хроничног венског улкуса, користе се конзервативне методе као што су градуисана медицинска компресивна терапија уз давање венотоника, тоалета и превијање ХВУ бројним палетама комерцијалних препарата за негу рана, као и оперативно лечење које се састоји у оперативним поступцима као што су стрипин ВСМ и/или ВСП, субфасцијална ендоскопска дисекција перфораторних вена (СЕПС) , реконструкције валвула дубоких вена, покривање улцерације трансплантатом коже по Тиршу. Сви облици лечења показали су у одређеном проценту појаву рецидива као и одређени број компликација. СЕПС и покривање улкуса Тиршовим трансплантатом није довољно јер отклања само узрочни фактор-хроничну венску инсуфицијенцију, али оставља као последицу хронични фасциокомпресивни синдром са хроничном исхемијом потколенице. Због наведеног, ову процедуру је потребно употпуни извођењем субкутане паратибијалне фасциотомије чиме се отвара склерозирана фасција у пределу улкуса и смањује притисак у ткивима околине а пре свега у мишићним компартментима, што би требало да побољша микроциркулацију и прокрвљеност у погођеној регији и самим тим и оксигенацију чиме се убрзава и зарастање улкуса. Смањење притиска након паратибијалне фасциотомије олакшава и лимфну дренажу, чиме се смањује оток , што све укупно побољшава локалне услове за микроциркулацију и зарастање улкуса.

2.7 Методе истраживања

Студијске групе

Студија ће бити ретроспективна клиничка (због временског периода потребног за клиничко праћење испитаника студија је делимично проспективна и трајаће до краја јула 2010. године). У истраживање ће бити укључено 100 болесника који имају ХВУ у стадијуму Ц 5-6 по ЦЕАП класификацији . Сви пацијенти су хоспитализовани и лечени у Клиници за васкуларну хирургију и Центру за дневну хирургију Војномедицинске академије у Београду у периоду од 3.јануара 2005 године до 28.јануара 2010 године.

Посматрани студијски узорак је израчунат узимајући алфа као 0.05 и снагу студије од 0.9 за Т-тест (два независна узорка), поредећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму *G*Power3* (Faul 2007). Студијски узорак је прерачунат на 94 испитаника, по 47 у групи. Као додатни фактор сигурности претпостављено је и да вредности примарне варијабиле неће бити дистрибуиране

према нормалној расподели па је добијен прорачун узорка коригован дељењем са фактором 0.846 тј увећањем узорка за тзв "најгори сценарио" теоријског одступања од нормалне расподеле. Овом корекцијом укупни студијски узорак је одређен на број од 100 испитаника.

Специфични критеријуми за избора пацијенткиња за извођење овог испитивања су:

1. Пацијенти оба пола са дијагнозом хроничног венског улкуса у стадијуму Ц 5-6 по ЦЕАП критеријумима.
2. Пацијенти старости од 21 годину до 80 година
3. Пацијенти са задовољавајућим општим психо-физичким стањем
4. Пацијенти са нормалним нутритивним статусом

Критеријуми против избора пацијената за студију су:

1. Пацијенти старији од 80 година
2. Пацијенти са лошим нутриционим статусом
3. Пацијенти са малигнитетом
4. Пацијенти са активним аутоимуним болестима(активни системски лупус)
5. Пацијенти са терминалном бубрежном инсуфицијенциом

Извор потребних података за анализу су историје болести пацијената Војномедицинске академије и специјалистички извештаји са контролних прегледа

Сви пацијенти сврстани су у две групе:

1. Контролна група – пацијенти код којих је лечење ХВУ спроведено без примене субкутане паратибијалне фасциотомије;
2. Експериментална група - пацијенти код којих је лечење ХВУ спроведено уз примене субкутане паратибијалне фасциотомије

Истраживање у преоперативном периоду подразумева општу припрему пацијената обе групе код којих ће се применити оперативно лечење (покривање улкуса трансплантатом коже по Тиршу код обе групе, као и извођење СПТФ код експерименталне групе) за интервенцију уобичајену у хируршкој пракси као и поступке везане за посебност захвата. Уз детаљну анализу дијагностичких параметара као што су колор-доплер сонографски налаз на дубоком и површном венском систему, евентуалну флебографију, процењиваће се и опште стање пацијената.

У клиничким мерењима притиска у медијалном мишићном компартменту користиће се СЛИТ-катетер, обрађена венска канила промера ϕ 1.1 мм. Врх каниле се посебно обрађује нарезивањем 5 уздужних засека дужине 2-3 мм. За мерење ИКП-а користиће се Анаестхесиа Монитор-Датах Енгстром. Скала притиска која се користи је вредности 0-200 ммХг. Инфузиони систем је пуњен хепаринизираним физиолошким раствором. На предходно очишћено место на кожи убризга се локални анестетик, копчасти скалпелом бр.11 пресече се кожа, подкожно ткиво и фасција и пласира

катетер који се конектира са системом за мерење ИКП-а. Вредност ИКП-а читава се нумерички и графички на екрану монитора.

Мерење транскутаног парцијалног притиска кисеоника (ТцПО₂) биће остварено применом мерне електроде Кларковог типа. Електрода се лепи кожу у самој околини улкусне лезије, при чему ће се код једног улкуса мерити ТцПО₂ на три локације и узимаће се средња вредност. Мерења ће бити обавља пре самог почетка терапије, 5 дана након започете терапије а затим по истеку првог, трећег и шестог месеца од почетка терапије код обе групе пацијената .

Класично лечење хроничног венског улкуса подразумева тоалету улкуса хидрогеном и физиолошким раствором, свакодневна превијања , примену антисептичких раствора као и по потреби антибиотока према антибиограму из улкуса а у циљу припреме улкуса за покривање трансплантатом коже по Тиршу.

Интервенције које се предузимају као што је узимање трансплантата коже по Тиршу и његово пласирање на улкус као и СПТФ се изводи у регионалној анестезији. У зависности од врсте захвата, трајање операције је од 30 до 60 минута . Непосредно, пред интервенцију се једнократно, венски, апликује антибиотик (цефалоспорин). Субкутана паратибијална фасциотомија се врши кроз инцизију коже дужине од око 2 центиметра, у њеном здравом делу у проксималном делу потколенице изнад улкусне лезије, на око један центиметар медијално од унутрашње ивице тибије. Након отварања коже и поткоже долази се до фасције на којој се прави отвор скалпелом а затим се дугачким маказама врши њено уздужно пресецање субкутано паратибијално све до изнад медијалног малеолуса. По ушивању инцизије коже пласиран је еластични завој током 24 сата, који је пласиран и код контролне групе.

У току постоперативног периода прате се витални пераметри, опште стање и локални статус. Током хоспитализације евидентирају се и прате евентуалне компликације: инфекција ране, сером, хематом, целулитис, некроза трансплантата коже , бол. У наредних шест месеци прате се релевантни параметри као што су време зарастања ХВУ, рецидиви улкуса, присутност и интензитет бола и отока у третираној ноzi као и мерења ТцПО₂ и ИКП који се мере 5 постоперативног дана, затим по истеку првог, трећег и шестог месеца од почетка терапије код обе групе пацијената.

Статистичка обрада

Статистичка обрада података вршиће се применом метода дескриптивне и интерфицијалне статистике. Од дескриптивних метода користиће се графичко и табеларно приказивање, аритметичка средина, медијана и стандардна девијација као мера варијабилитета. За поређење учесталости анализираних параметара између посматраних група као и за поређење разлика у учесталости унутар једне групе, користиће се Хи квадрат тест. Т-тест ће се користити за нумеричке податке који се анализирају између две групе .За нумеричка обележја која се понашају по типу расподеле различите од нормале користиће се *Mann-Whitney U test* за поређење између две групе .

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће добијени резултати показати да је примена субкутане паратибијалне фасциотомије безбедна метода која није праћена компликацијама, која се лако изводи и доводи до значајно бржег затварања ХВУ у комбинацији са класичним методама лечења. Очекује се да примена СПТФ доводи до статистички значајног пада притиска у медијалном мишићном компартменту као и до статистички значајног пораста ТцПО₂ околине ХВУ што доводи стварања услова за брже и сигурније зарастање улкуса и статистички значајно мање рецидива ХВУ у првих 6 месеци. Значај студије је што испитује на објективан начин проблем решавања последице ХВИ-хроничног фасциокомпресивног синдрома и утицај на ток и лечење ХВУ примена СПТФ.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Утврђивање повезаности примене субкутане паратибијалне фасциотомије у лечењу хроничног венског улкуса у овиру хируршким метода лечења са успешношћу лечења, бројем евентуалних рецидива и компликација.

2.10 Научна област дисертације

Медицина. Ужа област хирургија.

2.11 Научна област чланова комисије

Проф. др Љубиша Аћимовић, председник, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија
Доц. Др Слободан Милисављевић члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија
Доц. др Миле Игњатовић члан, доцент Војномедицинске академије, за ужу научну област Хирургија

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата кандидат др Иван Лековић испуњава све законске услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и поставља значајан циљ процене утицаја и вредности субкутане паратибијалне фасциотомије на зарастање хроничног венског улкуса а на основу анализе више објективних параметара као и компликација код ове хируршке процедура.
3. Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског Факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др

Ивана Лековића под називом " **Значај субкутане паратибијалне фасциотомije у лечењу хроничног венског улкуса** ", утврди предлог и такву одлуку проследи Стручном већу Универзитета на даљи поступак.

Проф. др Љубиша Аћимовић, председник, ванредни професор Медицинског факултета
Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област хирургија

Доц. Др Слободан Милисављевић члан, доцент Медицинског факултета Универзитета
у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија

Доц. др Миле Игњатовић члан, доцент Војномедицинске академије, за ужу научну
област Хирургија

У Крагујевцу, 11.07.2010.

