

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-2549/3-5 од 14.04.2010. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Мирољуба Драшковића под насловом:

"ПРОЦЕНА УТИЦАЈА ВАКУМА НА ЛЕЧЕЊЕ ДЕХИСЦЕНЦИЈА ХИРУРШКИХ РАНА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ПЕРИФЕРНОМ АРТЕРИЈСКОМ ОКЛУЗИВНОМ БОЛЕШЋУ"

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

Кандидат, Мирољуб Драшковић, рођен је 1961. године у Нишу, где је завршио основну и средњу школу. Медицински факултет Универзитета у Нишу уписује 1979. године и исти завршава 1984. године, у предвиђеном року са просечном оценом 10. По обављању лекарског стажа и полагања стручног испита заснива радни однос у Војсци. Специјализацију из опште хирургије, уписује 1990. године на Војномедицинској академији у Београду. Специјалистички испит полаже 1994. године са одличним успехом.

Члан је више домаћих и међународних стручних удужења: СЛД-а, Удружења колопроктолога Србије, Удружења флеболога Србије, ЈУЕХ-а, Удружења онколошких хирурга Србије. Завршио је међународни курс за колор-доплер сонографију, као и неколико постспецијалистичких семинара. Отац је двоје деце. Говори српски, руски и енглески језик.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Процена утицаја вакума на лечење дехисценција хируршких рана код пацијената са периферном артеријском оклузивном болешћу”

Предмет: Истражити физиолошку основу деловања вакума на процес ангиогенезе који је у основи свих процеса зарастања ране, односно утврдити утицај примене вакума на

зарастање дехисцираних исхемичних као и инфицираних рана код пацијената са периферном артеријском оклузивном болешћу.

Хипотезе:

- Применом вакуума на лечење дехисцираних као и инфицираних хируршких рана код пацијената са периферном артеријском оклузивном болести, долази до бржег зарастања ране у односу на зарастање када се користе отворене методе секундарног зарастања ране.
- Физиолошка основа се заснива на позитивно дејство вакуума на неоангиогензу у дехисцираној рани, повећањем нивоа експресије VEGF фактора у рани, а што доводи до повећања броја капилара по мм² и повећања парцијалног притиска ТцПО₂ у рани.

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је уписао постдипломске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу на изборном подручју клиничка и експериментална хирургија школске 2006/07 године. Усмени докторски испит је положио новембра 2008. године са одличном оценом.

Кандидат је положио усмени докторски испит и објавио као први аутор један рад у часопису међународног значаја верификованог посебном одлуком, два рада у часопису међународног значаја верификованог посебном одлуком као коаутор, три рада у домаћим (националним) часописима као аутор, четири презентације са међународних конгреса штампане као абстракти као коаутор и 28 радова у облику саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу као први аутор или као коаутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- Drašković M , Leković I , Bjelanović Z , Mišović S, Kozarski J. Primena vakuma u lečenju komplikacija hirurških rana-naša iskustva.Vojnosanitetski pregled (u štampi)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Периферна артеријска оклузивна болест (ПАОБ) је најчешћа манифестација артериосклерозе са инциденцом од 5 до 11 оболелих на 1000 особа годишње као и са преваленцом која расте са старашћу особе. Клинички почиње да се манифестује појавом клаудикационим тегобама на доњим екстремитетима приликом физичке активности, које су последица сметњи у крвотоку и исхемије. Даљим напредовањем болести јављају се болови у миру и на крају улцерације и гангрена. По Фонтену (Fontaine) а на основу симптоматологије ПАОБ се дели на четири стадијума. Лечење периферне артеријске оклузивне болести може бити конзервативно, оперативно или комбинација обе врсте лечења. Код оперативног лечења најчешће су by-pass процедуре.

Као једна од значајних компликација након тих оперативних процедура која се јавља је дехисценција оперативне ране. Ове компликације су врло сложене и захтевне за лечење. Лечење је дуготрајно и често неизвесно јер је дехисценција обично само предфаза за настанак инфекције оперативне ране.

Дехисценција постоперативних рана настаје као последица бројних фактора: малнутриција са недостатком протеина, минерала и олигоелемената; хипоксија ткива услед оболења које доводе до смањења оксигенације ткива као што су ПАОБ, шећерна болест, анемије; имунолошки дефицити који настају као последица разноврсних оболења (тумори, хроничне инфекције); примена медикамената (цитостатици, имуносупресиви и антикоагуланси). Свакако један од фактора је и старост пацијента јер животна доб је везана за све претходно поменуте узроке а пре свега за слабу прокрвљеност ткива и имунолошки дефицит који се повећава са старошћу.

Код пацијената са ПАОБ дехисценција рана може настати комбинацијом више фактора али најважнију улогу игра исхемија саме ране. Основна последица ПАОБ-а је лоша оксигенација ткива на коју се надовезује и оперативна траума услед препарисања ткива, а што нарушава већ претходно нарушене механизме регенерације ткива захваћене регије. Уколико је током оперативног лечења примењена и груба оперативна техника, вероватноћа дехисценције ране расте. Сама дужина трајања оперативног рада је уско повезана са процентом дехисценција и расте са повећањем времена рада.

Исхемија у постоперативним ранама доводи до стварања услова за развој инфекције у рани чиме се још више угрожава процес зарастања. Ово је нарочито изражено код пацијената са ПАОБ јер услед смањене прокрвљености ткива, смањена је и могућност адекватног деловања антибиотика у случају инфекције.

Основни процес од кога зависи настанак и обнављање ткива односно зарастање ране је ангиогенеза. Ангиогенеза је процес стварања нових крвних судова од преегзистирајућих васкулоцита и има есенцијалну улогу у ембрионалном развоју, нормалном развоју ткива, зарастању рана као и код репродуктивног циклуса код жена (овулација, менструација, развој плаценте) али је и један од главних фактора у развоју многих болести, посебно карцинома (раст и инфилтрација здравог ткива карциномским ћелијама као и процес метастазирања зависе од процеса неоагиогенезе). Један од најважнијих фактора раста и опстанка ендотелијума јесте фактор раста ендотелијума или познатији као VEGF. Овај фактор индукује ангиогенезу као и пролиферацију ендотела и има одлучујућу улогу у регулацији васкулогенезе. VEGF јесте хепарин-вежући гликопротеин који се ствара у виду хомодимера од 45 кДа. Многе ћелије, али не и ендотелијалне ћелије VEGF. Осим утицаја на ангиогенезу VEGF изазива и вазодилатацију као и стимулацију миграције ћелија и инхибицију апоптозе. Утицај на све ове процесе VEGF остварује преко VEGF-рецептора који припадају фамилији тирозин-киназа рецептора. Активација ових рецептора на ћелији резултује активирањем њихове митозе. Процес квантификације ангиогенезе у ткиву се може учинити путем имухистохемијске детекције VEGF рецептора у ткиву, који је директно пропорционалан митотској активности. Услед те митотске активности долази до формирања нових крвних судова у ткиву што се може квантификовати одређивањем броја капилара по квадратном милиметру испитиваног ткива.

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

Циљ. Ова студија је дизајнирана са циљем да се кроз поређење класичних метода лечења дехисцираних рана код пацијената са ПАОБ и лечења дехисценција применом вакуума одреди утицај и вредност вакуума на брзину зарастања дехисцираних рана.

У складу са основним циљем постављени су конкретни циљеви:

1. Клиничко поређење тока зарастања дехисцираних рана код пацијената са ПАОБ применом класичних метода лечења и применом вакума
2. Праћење биохемијских параметара (ЦРП, тотални протеини у крви, албумини, ККС и брисеви ране) код пацијената са дехисцираним ранама лечених класичним методама или вакумом.
3. Одредити ТцПО₂ транскутаном оксиметриом околине дехисциране ране пре почетка лечења, шестог и десетог дана од почетка лечења.
4. Хистолошка анализа материјала биопсије, која је учињена пре почетка лечења, шестог и десетог дана од почетка лечења, одредити броја капилара по мм² као показатељу степена ангиогенезе у ранама
5. Имунохистохемијски одредити нивоа експресије VEGF фактора у биоптатаима као индиректног показатеља степена ангиогенезе

Значај. Очекује се да ће резултати ове студије показати да је примена вакума у лечењу дехисценција рана, једноставна и безбедна метода која није праћена компликацијама, да се лако изводи и доводи до значајно бржег затварања рана. Очекује се да примена вакума доводи до значајне индукције ангиогенезе у ткиву исхемичних рана што је сигуран пут ка затварању и зарастању ране. Значај студије је што испитивање које се спроводи је прво овакво испитивање у научном простору српског говорног подручја .

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Примена вакум, а ради побољшања микроуслова у рани, почела је током 1993 године од стране Fleischmann W. са Универзитета Улм у СР Немачкој а готово истовремено и Morykwas и Argenta из САД-а. Примена вакума у побољшању микроуслова у дехисцираној и инфицираној рани је хируршка метода у повоју, али прелиминарни резултати у светским студијама (васкуларној, абдоминалној и дечијој хирургији) указују да би наведена метода могла бити метода избора у лечењу оваквих рана.

2.7 Методе истраживања

Студијске групе

Студија ће бити клиничка ретроспектива. Истраживањем ће бити обухваћено 80 болесника код којих је након оперативног лечења периферне артеријске оклузивне болести дошло до дехисценције рана.

У студију су укључени пацијенти који су хоспитализовани и лечени у Клиници за васкуларну хирургију Војномедицинске академије у Београду, у периоду од јануара 2006 године до краја фебруара 2010 године. Због потреба студије мали број пацијената би ће праћени до краја јуна 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) .На овај начин, студијски узорак је прерачунат на 64 испитаника, по 32 у групи. Као додатни фактор сигурности

претпостављено је и да вредности примарне варијабиле неће бити дистрибуиране према нормалној расподели, када се користе непараметријски тестови попут *Mann-Whitney U testa*, 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 80 испитаника.

Извор потребних података за анализу би ће историје болести пацијената, извештаји са контролних прегледа, извештаји о извршеним патохистолошким и имунохистохемијским анализама.

У студији су предвиђени специфични критеријуми за избора пацијената:

1. Пацијенти оба пола
2. Пацијенти са постоперативном дехисценциом ране а који су били подвргнути оперативном лечењу периферне артеријске оклузивне болести.
3. Пацијенти којима је транскутаном оксиметриом околине дехисциране ране измерен ТцПО₂ између 10 и 40 ммХг
4. Пацијенти којима је педобрахиални индекс већи или једнак 0,7
5. Пацијенти са нормалним нутрутивним статусом и нормалним налазом тоталних албумина у крви

Из студије се искључују пацијенти по следећем критеријуму:

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

Сви пацијенти сврстани су у две групе:

1. Контролна група – болесници код којих је лечење дехисценције рана обављено класичним хируршким методама;
2. Експериментална група - болесници код којих је лечење дехисценције рана обављено применом вакума.

У обе групе поредиће се дужина и клинички ток зарастања дехисциране ране као примарна варијабила. Као секундарно поредиће се претходно наведени биохемијских параметри. Вредности ТцПО₂ поредиће се између група, али и током процеса зарастања ране. Експресија VEGFa у биоптираном ткиву поредиће се међу група, али и током периода лечења. Такође, број капилара по мм² поредиће се међу испитиваним групама, али и током периода лечења, као и са експресијом VEGFa.

Мерење транскутаног парцијалног притиска кисеоника (ТцПО₂) а ради одабира пацијената за студију биће рађено применом мерне електроде Кларковог типа која ће бити лепљена на кожу у самој околини дехисциране ране при чему ће се мерити ТцПО₂ на три локације и узимаће се средња вредност. Мерења ће бити обавља пре самог почетка терапије.

Класично хируршко лечење дехисцираних рана подразумева примену хируршког дебридмана ране уз свакодневне тоалете ране хидрогеном и физиолошким раствором уз превијање стерилном газом као и примену антисептичних раствора и антибиотока ако локални услови у рани то захтевају (појава инфекције).

Лечење дехисцираних рана применом вакума подразумева да се након хируршког дебридмана ране на дехисцирану рану се примењује само вакум. Вакум се апликује у рану тако што се у рану пласира полиуретански сунђер чији облик одговара облику и величини ране, тако да у потпуности испуни кавум ране. Величина пора сунђера је од 0,7 до 1 мм. Затим се преко ране у коју је постављен сунђер, поставља полиуретанска фолија која се лепи за околну здраву кожу. Преко фолије се доводи вакум од - 150 mmHg преко поливинилног црева које се конектује једним крајем за одељенски хирушки мини вакум апарат а другим крајем на сунђер у рани преко једног отвора на фолији. На месту конекције између црева и сунђера не сме бити слободног проласка ваздуха. Фолија са сунђером се скида након 6 дана примене вакума када се процењује изглед ране, изглед гранулација, узимају бактериолошки брисеви и биопсија ткива ране. Рана се испира физиолошким раствором и поново се поставља вакум који остаје још 4 дана. Након 4 дана се понављају исти поступци. По стицању локалних услова а након спроведене терапије рана приступа се затварању ране секундарним шавом или се оставља да рана зараста *per secundam*.

У току постоперативног периода прате се витални пераметри, опште стање и локални статус у смислу процене стварања услова за затварање ране секундарним шавом као и зарастање ране *per secundam* као време које потребно до затварања ране. Током хоспитализације евидентирају се и прате евентуалне компликације: инфекције ране, као и биохемијски параметри (ЦРП, тотални протеини у крви, албумини, ККС) а узимају се и брисеви ране. Прате се и компликације у смислу поновне дехисценције након секундарног шавова а након спроведене терапије.

Ради испитивања утицаја примењеног лечења на ткиво ране вршиће се процена степена ангиогенезе у рани. Квантификација ангиогенезе у рани ће се вршити кроз извођење две анализе на сваком појединачном биоптираном узорку: хистолошки преглед са бројањем броја капилара по квадратном милиметру ткива коришћењем MicroScan програма на видео микроскопу; имунохистохемијска анализа нивоа експресије VEGF фактора у биоптираном ткиву. Анализе ће бити обављане у Институту за патологију Војномедицинске академије у Београду

Статистичка обрада

Статистичка обрада података вршиће се применом метода дескриптивне и интерфицијалне статистике. Од дескриптивних метода користиће се графичко и табеларно приказивање, аритметичка средина и 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 у експерименталној групи (болесници код којих је лечење дехисценције рана обављено применом вакуума) резултати показати да примена вакуума омогућује краћи временски рок потребан за зарастање инфициране односно дехисциране ране, а због повећања парцијалног притиска кисеоника у рани као и већег броја новоформираних капилара уз имунохистохемиски доказану већу експресију VEGF фактора у биоптираном ткиву у односу на контролну групу код које се примењују класични облици хируршког лечења дехисцираних рана.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Утврђивање повезаности примене вакуума у току лечења дехисцираних и инфицираних рана код пацијената са периферном артеријском оклузивном болешћу са брзином зарастања оваквих рана, као и утицај вакуума на физиолошке процесе који се одвијају у току зарастања ране.

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 Мирољуба Драшковића испуњава све законске услове за одобрење теме и израду докторске дисертације (Члан 138. статута Медицинског факултета у Крагујевцу).
2. Предложена тема је научно оправдана и поставља значајан циљ процене утицаја вакуума на лечење дехисцираних рана код болесника код којих је након оперативног лечења периферне артеријске оклузивне болести дошло до дехисценције рана, као и код свих болесника код којих дође до дехисценције или инфекције ране..
3. Кандидат је на предлог чланова комисије а сагласно препорукама Комисије за научно-истраживачки рад Медицинског факултета у Крагујевцу у пријави теме јесно дефинисао циљеве студије, примарне и секундарне варијабле.

4. Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског Факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Мирољуба Драшковића под називом **"Процена утицаја вакума на лечење дехисценција хируршких рана код пацијената са периферном артеријском оклузивном болешћу"**, 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.

