

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-1410/3-6, од 07. 03. 2012. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Др Момира Шараца, под називом:

„Значај промене хемостазног система код хирушког лечења анеуризме абдоминалне аорте класичном и ендоваскуларном техником“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Миодраг Јевтић**, председник, редовни професор Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија,
2. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
3. **Доц. др Предраг Ђурђевић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина.

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Момир Шарац рођен је 16. 11. 1971. године у Лебану. Основну школу завршио је у Сијаринској Бањи, Усмерено образовање у Медвеђи а средњу медицинску школу у Лесковцу. Медицински факултет уписује и завршава на Медицинском факултету Универзитета у Приштини 1997. године са просечном оценом 9,00. Непосредно након завршетка студија бива запошљен у КБЦ Приштина. Након ратних дешавања 1999. године које га затичу на редовном одслужењу војног рока др Момир Шарац прелази у активну војну службу и бива распоређен на службу у Војномедицински центар Подгорица где од 2000. године руководи центром хитне помоћи и кућног лечења до 2002. године када добија специјализацију из опште хирургије и бива упућен на Војномедицинску академију. Специјализацију из опште хирургије завршава 2007. године са одличним успехом. Од 2007. године ради на клиници за васкуларну хирургију Војномедицинске академије.

За време студија активно се бави научноистраживачким радом, руководи на Медицинском факултету Центром за научноистраживачки рад студената медицине и стоматологије а затим и Југословенском асоцијацијом за научноистраживачки рад студената медицине и стоматологије. Током студирања објавио је већи број радова, како на домаћим тако и на иностраним студентским конгресима. Научно-истраживачким радом наставља да се бави и након дипломирања када уписује последипломске студије на Медицинском факултету у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици.

У оквиру стручног усавршавања др Момир Шарац активно је учествовао и учествује на бројним научним скуповима, конгресима и симпозијумима, у земљи и иностранству.

Завршио је више студијских усавршавања у иностранству. Члан је тима за реализацију научноистраживачког пројекта „Увођење ендоваскуларне хирургије у ВМА“. Ради на имплементирању нових технологија и нових процедура у васкуларној хирургији у ВМА, Учествује у трансплантационом програму ВМА. Члан је више домаћих и међународних удужења: Европског удружења за васкуларну хирургију, Европског удружења за кардиоваскуларну хирургију, СЛД-а, Удружења флеболога Србије, Удружења за васкуларну медицину Србије.

Завршио је међународни курс за Термалну аблацију вена (ВНУС) у Дубаиу, Интернационални курс за обезбеђење и организацију масовних скупова у Пољској, Курс за компресивну бандажу у лечењу венских улцерација у Ст. Галену, Швајцарска. Предавач је у националној школи дијализе .

Аутор и коаутор у већег броја стручних радова и објављених у домаћим и страним часописима као и на међународним и домаћим конгресима.

Говори енглески и руски језик.

Ожењен је, отац два детета.

Докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписао је школске 2009/10. године, смер Клиничка и експериментална хирургија. Усмени испит из изборног подручја је положио 28. 01. 2011. године са оценом 10 (десет).

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Значај промене хемостазног система код хируршког лечења анеуризме абдоминалне аорте класичном и ендоваскуларном техником“

Предмет: Праћење промена хемостазног система код пацијената којима је анеуризма абдоминалне аорте хируршки збрињавана коришћењем две оперативне технике: класичне и ендоваскуларне

Хипотеза: Основне хипотезе студије су да се на основу измерених хемостазних параметара пре и током интервенције (отворена или ендоваскуларна) може се предвидети ризик од крварења и потреба за трансфузијом крви и крвних продуката, да током отворене реконструкције анеуризме абдоминалне аорте долази до много већих поремећаја хемостазе него током ендоваскуларне процедуре, као и да је интраоперативни губитак крви главни предиктор хемостазних поремећаја током реконструкције анеуризме абдоминалне аорте.

2.3. Подобност кандидата

Кандидату је објављен један рад у целини за штампу у часопису са СС/SCI листе, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Šarac M, Marjanović I, Jevtić M, Mišović 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 Jul; 68(7):616-20. **M23=3 бода**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Анеуризма се дефинише као дилатација зида артерије за најмање 50% од очекиваног нормалног артеријског пречника. Инциденца и преваленца анеуризме абдоминалне аорте (ААА) повећава се временом, а у Великој Британији, је 8. најчешћи узрок смрти, са 10.000 смртних случајева годишње. На располагању су нам два модалитета лечења ААА,

отворена (ОР) и ендоваскуларна (ЕВАР) реконструкција. Контролисане мултицентричне студије су показале мањи рани постоперативни морталитет код ЕВАР групе. Анализом величине ААА и њеног волумена није потврђена корелација са стањем хемостазног система. Поремећај хемостазе који је настао као резултат реконструкције ААА, како руптуриране тако и елективно реконструисане, укључен је у настајање значајног морбидитета и морталитета, што се клинички манифестује инфарктом миокарда, мултиорганском дисфункцијом, периферним тромбоемболизмом и дисеминованом интраваскуларном коагулацијом (ДИК). Понекад се ДИК јавља код ААА и без хируршке интервенције као први знак постојања ААА и јавља се у 0.5-4% случајева. Абнормалност хемостазног система не само да доприноси овим компликацијама, већ и доводи до многих „de novo“ поремећаја. Поремећај хемостазе је централни етиолошки фактор за срчане компликације, али и појаву мултиорганског отказивања органа—што представља други најчешћи узрок оперативног морталитета код ААА, као и за друге компликације као што су тромбоемболије и висцералне исхемије. Готово сви пацијенти са ААА преоперативно и непосредно постоперативно имају измењен неки део хемостазног система што се огледа измењеним бројем тромбоцита (пад броја тромбоцита непосредно постоперативно код ОР групе), смањењем појединих, а повећањем концентрације других фактора коагулације, поремећеним параметрима хемостазе (повећан Д димер, повишен ниво фибринопептида А итд.) Најчешћа компликација хируршког лечења ААА је интраоперативно и постоперативно крварење, где преко 90% пацијената захтева надокнаду крви и крвних продуката (ОР група) док ЕВАР група захтева надокнаду крви у свега 3%. Поремећаји хемостазног система који како се претпоставља доводе до значајног крварења су: потрошна коагулопатија (повишен ИНР, АПТТ, снижен фактор седам), тромбоцитопеније и тромбастеније (патолошки Multiplate тест, ADP и EPI тест) Хипофибриногеменија (MCF у Fibtemu мањи од 9 мм), хиперфибринолиза (корелација Ekstema и Artema у тромбеластометријском (ТЕГ) налазу). Ређи поремећај хемостазе представља хиперкоагулабилност карактеристична за преоперативни период код болесника са ААА (скраћен Р период и већи угао алфа у ТЕГ налазу, повећана концентрација фактора хемостазе у крви).

Стандардни лабораторијски тестови за хемостазу (ПТ, АПТТ, 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 (ЕТП) 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 (РОТЕМ-ротациона тромбеластометрија) 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 хирургији.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Ова теза има за циљ да покуша да реши проблем предвиђања тј. предикције појаве компликација узрокованих од стране промена хемостазног система током реконструкције ААА, односно да преоперативно издвоји пацијенте који имају значајан ризик за појаву компликација током и непосредно након операције, најчешће у смислу крварења или

појаве тромботских компликација са својим клиничким манифестацијама. Предмет истраживања је веома актуелан како са научноистраживачког, тако и са аспекта свакодневне клиничке праксе. Студије које се баве проблематиком лечења 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.

Циљ и хипотезе студије

Један од главних циљева је да када се појави крварење „Point of care“ тестовима се идентификују и разврстају хируршка од нехируршких крварења и према томе се терапијски делује циљано, а да се на основу налаза „Point of care“ тестова делује специфично и рационално. Специфично - корекција недостајућих фактора хемостазе, а рационално - смањење утршака целе крви и крвних продуката, а самим тим и интраоперативне и постоперативне компликације и морталитет. Такође, студијом ће се констатовати и у којој мери ОР и ЕВАР процедуре утичу на хемостазни систем и ако чине на који начин то чине. Компарацијом стандардних и „Point of care“ тестова утврдиће се могућност поменутих тестова за предикцију крварења или тромбоза током и након операције, те њихов научни и значај за свакодневну клиничку праксу у васкуларној хирургији.

Основне хипотезе студије су да се на основу измерених хемостазних параметара пре и током интервенције (отворена или ендоваскуларна) може предвидети ризик од крварења и потреба за трансфузијом крви и крвних продуката, да током отворене реконструкције анеуризме абдоминалне аорте долази до много већих поремећаја хемостазе него током ендоваскуларне процедуре, као и да је интраоперативни губитак крви главни предиктор хемостазних поремећаја током реконструкције анеуризме абдоминалне аорте.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Поремећај хемостазе који је настао као резултат реконструкције ААА, како руптуриране тако и елективно реконструисане, укључен је у настајање значајног морбидитета и морталитета, што се клинички манифестује инфарктом миокарда, мултиорганском дисфункцијом, периферним тромбоемболизмом и дисеминованом интраваскуларном коагулацијом (ДИК). Понекад се ДИК јавља код ААА и без хируршке интервенције као први знак постојања ААА и јавља се у 0.5-4% случајева. Абнормалност хемостазног система не само да доприноси овим компликацијама, већ и доводи до многих „de novo“ поремећаја. Поремећај хемостазе је централни етиолошки фактор за срчане компликације, али и појаву мултиорганског отказивања органа—што представља други најчешћи узрок оперативног морталитета код ААА, као и за друге компликације као што су тромбоемболије и висцералне исхемије. Поремећаји хемостазног система који како се претпоставља доводе до значајног крварења су: потрошна коагулопатија (повишен ИНР, АПТТ, снижен фактор седам), тромбоцитопеније и тромбастеније (патолошки Multiplate тест, ADP и EPI тест) Хипофибриногемимија (MCF у Fibtemu мањи од 9 мм), хиперфибринолиза (корелација Ekstema и Aptema у тромбеластометриском (ТЕГ) налазу). Ређи поремећај хемостазе представља хиперкоагулабилност карактеристична за

преоперативни период код болесника са ААА (скраћен Р период и већи угао алфа у ТЕГ налазу, повећана концентрација фактора хемостазе у крви).

Стандардни лабораторијски тестова за коагулацију (ПТ, АПТТ, 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 (ЕТП) 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 (РОТЕМ- ротациона тромбеластометрија) 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.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Клиничка опсервациона нерандомизирана „случај-контрола“ студија.

Испитаници

Студија ће обухватити пацијенте који ће бити оперисани због ААА у Клиници за Васкуларну и Ендоваскуларну хирургију ВМА, класичном и ендоваскуларном техником. Узорковање за испитивање би се обављало по принципу „згодног“ узорка- уз задовољење критеријума за укључење у студију

Протокол истраживања је одобрен од стране Етичког одбора Војномедицинске академије у Београду.

Материјал и методе

Прву групу чиниће пацијенти код којих ће ААА бити решавана класичном (отвореном) техником (ОР група), а другу групу чиниће пацијенти који ће бити оперисани ендоваскуларном техником (ЕВАР група). Сви пацијенти који се буду оперисали имаће индикације за реконструкцију ААА по важећим и светски признатим критеријумима за лечење ААА.

Студијом ће бити обухваћени и пацијенти код којих је учињена реконструкција руптуриране ААА, укључени ће бити и пацијенти који користе аспирин и клопидогрел у терапији.

Из студије ће бити искључени пацијенти код којих се преоперативно зна да болују од хематолошких обољења (преоперативне коагулопатије), болесници који користе оралне антикоагулантне лекове, бубрежни болесници (серум креатинин већи од 200 $\mu\text{mol/L}$), болести јетре, активних инфламаторних болести, малигнитета.

Анализираће се клинички, лабораторијски (општи хематолошки, биохемијски, имунолошки, хемостазни) параметри. Параметри ће бити праћени преоперативно, интраоперативно, непосредно постоперативно, првог, трећег, седмог и четрнаестог дана. Непосредно преоперативно, интраоперативно и постоперативно ће се одређивати хемостазни статус ротационом тромбеластометријом (РОТЕМ).

Свим оперисаним пацијентима биће анализирани, демографски и клинички параметри: старост, пол, коморбидитет, преоперативни скор америчке асоцијације анестезиолога (АСА), величина ААА, 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 (ССП)), количина добијеног контраста за ЕВАР процедуру.

Биће праћене и компликације, крварење (ниво хематокрита, грам хемоглобина и број еритроцита) и тромбозе са својим клиничким манифестацијама (инфаркт миокарда, тромбоемболијске и исхемијске компликације) као и рани постоперативни морбидитет и морталитет.

Од класичних лабораторијских анализа биће праћени основни хематолошки профил (број леукоцита, еритроцита, тромбоцита, хематокрит, грам хемоглобин), помоћу Advia120, Advia2120, Sapphire. Основни биохемијски параметри (глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, албумини), као и Ц- реактивни протеин (ЦРП). Биохемијски параметри ће бити одређивани помоћу Advia1800, Dimension Max а ЦРП помоћу– Imunohemija BNA II, BNII. Стандардним хемостазним тестовима пратиће се аПТТ, ПВ, ТВ, Д-димер, ИНР, помоћу HEMOSTAZA BCS HP, BCT, а нестандартним тестовима „Point of care“ - „ROTEM“ и „Multiplate“ тестом пратиће се нестандартни хемостазни параметри.

Биће одређиван и ниво фибриногена, антиромбина III, ФII, ФV, ФVII, ФVIII, ФX, као и агрегабилност и функција тромбоцита такође помоћу- HEMOSTAZA BCS HP, BCT. Поменути параметри биће одређивани у горе наведеним интервалима. Нестандардни хемостазни тестови („Point of care“) ће бити одређивани помоћу: ROTEM® delta и Multiplate® уређаја.

Свим пацијентима биће детаљно објашњен план истраживања, а њихова сагласност биће на добровољној основи, са потписом на формулару одобреном од етичког комитета.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Кандидат у свом истраживању очекује да ће после ових истраживања и анализа моћи да преоперативно са одређеним степеном предикције издвоји пацијенте са повећаним ризиком за појаву компликација из групе крварења или из групе тромботских компликација, а такође и да ефикасније дејствује у смислу превенције појаве компликација а самим тим и да утиче на смањење интраоперативног и раног постоперативног морталитета. Интраоперативним праћењем промена коагулације “Point of Care” тестовима покушаће да идентификује специфичне и фине промене у хемостази и да селективно врши корекцију и надокнаду недостајућих чинилаца хемостазе, а самим тим смањи употребу целе крви, смањи појаву компликација и најзначајније, смањи стопу непосредне постоперативне смртности код хируршког лечења ААА. На крају ништа мање важно, да постоперативно на основу „Point of Care“ резултата идентификује и раздвоји хируршко од нехируршког крварења и у складу са налазом делује.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Праћење промена хемостазног система код пацијената којима је анеуризма абдоминалне аорте хируршки збрињавана коришћењем две оперативне технике: класичне и ендоваскуларне. У студији би се анализирао значај промена хемостазног система пре,

током операције и у раном постоперативном периоду, а добијени резултати требало би да дају додатно објашњење за појаву компликација (крварење, тромбозе) са свим својим клиничким манифестацијама. Промене коагулационог статуса би се пратиле стандардним тестовима хемостазе као и "Point of Care" тестовима. Очекује се да ће се после ових истраживања и анализа моћи преоперативно, интраоперативно и непосредно постоперативно детектовати пацијенти код којих је могућ развој компликација у смислу крварења или тромбозе, а у складу са тим налазима вршити корекција хемостазног система. Тиме би се значајно смањила употреба целе крви и крвних продуката и омогућило ефикасније деловање у смислу превенције појаве компликација и смањење mortalитета током операције и у раном постоперативном периоду, као и додатно појашњење узрока појаве компликација код хируршког лечења ААА (отвореном и ендоваскуларном техником).

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Слободан Обрадовић**, ванредни професор Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Хирургија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Миодраг Јевтић, председник, редовни професор Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија,
2. Проф. др Владимир Јаковљевић, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
3. Доц. др Предраг Ђурђевић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно истраживачког рада и публикованих радова, кандидат Др Момир Шарац испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ развој новог приступа изучавању поремећаја хемостазе код пацијената са анеуризмом абдоминалне аорте.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Др Момира Шарца бити од великог научног и практичног значаја у смислу значаја промена хемостазног система пре, током операције и у раном постоперативном периоду, а добијени резултати требало би да дају додатно објашњење за појаву компликација (крварење, тромбозе) са свим својим клиничким манифестацијама. Очекује се да ће се после ових истраживања и анализа моћи преоперативно, интраоперативно и непосредно постоперативно детектуовати пацијенти код којих је могућ развој компликација у смислу крварења или тромбозе, а у складу са тим налазима вршити корекција хемостазног система.
4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Момира Шарца под следећим називом „**Значај промене хемостазног система код хируршког лечења анеуризме абдоминалне аорте класичном и ендоваскуларном техником**“ и одобри њену израду.

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

Проф. др Владимир Јаковљевић, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија

Доц. др Предраг Ђурђевић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина

У Крагујевцу, 11. 04. 2012.