

ОДГОВОР КОМИСИЈЕ НА ПРИГОВОР НА ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ ДР ИВАНА МАРЈАНОВИЋА

У складу са одлуком Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу од 15.12.2010. године, а везано за приговор на Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације др Ивана Марјановића од 16.11. 2010. године, Комисија доставља Већу следећи

ОДГОВОР

Комисија је разматрала приговор који су упутили др Мирољуб Драшковић, др Иван Лековић и др Зоран Бјелановић са Клинике за васкуларну хирургију ВМА на Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације др Ивана Марјановића, чији наслов гласи "Компарација ендоваскуларне и отворене реконструкције анеуризме абдоминалне аорте на основу клиничких, бихемијских и имунолошких параметара". Приговор се састоји из неколико елемената, који се односе се на методологију рада и компетентност Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације.

1. Примедба која се односи на дужину клиничког праћења пацијената после операције.

Постоперативни ток оперисаних пацијената се по међународном консезусу дели на периоперативни, тј непосредни постоперативни ток (који траје од 0-ог до 7-ог постоперативног дана), затим на рани постоперативни ток (од 7-ог до 30-ог постоперативног дана) и касни постоперативни ток (после 30-ог постоперативног дана). Најзначајније компликације које се јављају у постоперативном току код елективне реконструкције анеуризме абдоминалне аорте (ААА), а које су најчешће и смртоносне, синдром системског инфламаторног одговора (СИРС) и синдром мултипле дисфункције органа (МОДС), јављају се у непосредном постоперативном току.

Први средњорочни извештај, рандомизирани компаративне студије ове две методе објављен је од стране *Greenhalgh* и сарадника у *Lancet*-у 2004 године. Према тој студији, нема значајне разлике у свим смртним случајевима класичне и ендоваскуларне реконструкције ААА, током четворогодишњег праћења. Међутим, а значајно је нижа 30- то дневна стопа смртности код ЕВАР групе (1,7% према 4,7%)¹.

ЕВАР 2 триал је следећа објављена рандомизирана компаративна светска студија аутора *Greenhalgh* и сарадника у *Lancet*-у 2005 године и она је показала да је ЕВАР најбоља опција за пацијенте са високим ризиком за класичну реконструкцију ААА, са такође безначајном разликом смртности након четворогодишњег праћења после рандомизације (EVAR trial participants 2), али са значајно нижом седмодневном стопом смртности, тј. у непосредном постоперативном току код пацијената у ЕВАР групи².

Скоро идентични, најновији резултати објављени су маја 2010 године у *The New England Journal of Medicine* такође од стране *Greenhalgh* и сарадника, где је десетогодишња мултицентрична рандомизирана студија компарације ендоваскуларне и отворене реконструкције ААА показала значајно нижу 30- то дневну стопу смртности код ЕВАР групе (1,8% према 4,3%). Смртност пацијената обе групе од шесте до десете године праћења током

студије нема статистички значајну разлику³.

У радовима у којима су испитивани параметри системског имунског одговора организма у постоперативном току након елективне реконструкције ААА ендоваскуларном и отвореном хируршком техником, најчешће се прате концентрације медијатора имунске реакције, цитокина, и то најдуже до 7-ог постоперативног дана. Подаци тих испитивања показали су да се системски имунски одговор покреће непосредно током и у првим постоперативним сатима, да је одговор посредован различитим медијаторима (који имају прогностички значај), као и да се дати имунски одговор (на основу премене вредности серумских цитокина) нормализује од 5-ог до 7-ог постоперативног дана. У наведеним радовима је при компарацији две методе реконструкције ААА приказан ниво циркулишућих интерлеукина: интерлеукина 6 (IL-6), интерлеукина 8 (IL-8), интерлеукина 10 (IL-10) и фактора некрозе тумора алфа (TNF алфа)^{4,5,6,7,8}. У раду др Марјановића планирано је одређивање концентрације кључних инфламаторних цитокина: интерлеукина 1 (IL-1), фактора некрозе тумора алфа и бета (TNF α и TNF β), затим кључних ТН1 цитокина: интерлеукина 2 (IL-2), интерферона гама (IFN γ), интерлеукина 12 (IL-12) и ТН2 цитокина: интерлеукина 4 (IL-4), интерлеукина 5 (IL-5), интерлеукина 6 (IL-6) и интерлеукина 10 (IL-10), као и једног од кључних хемокина, интерлеукина 8 (IL-8), што за сада представља најтемељније испитивање параметера системског имунског одговора у серијским узорцима овако лечених болесника. Ови подаци, заједно са биохемијским и клиничким параметрима, требало би да значајно допринесу разумевању механизма који су у основи различитог тока и исхода два начина лечења ААА.

1.Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG, EVAR trial participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: Randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:843-848.

2.EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): Randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:2187-2192.

3.The United Kingdom EVAR Trial Investigators, Endovascular versus Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm, *N Engl J Med* 2010, 362;20

4.Swartbol P, Truedsson L, Norgren L. The Inflammatory Response and its Consequence for the Clinical Outcome Following Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001 21:393-400 ,

5.Boyle J., Goodall S.,Thompson J., Bell P., M.Thompson. Endovascular AAA Repair Attenuates the Inflammatory and Renal Responses Associated With Conventional Surgery *J Endovasc Ther* 2000;7:359-371,

6.Galle C, De Maertelaer V, Motte S et al. Early inflammatory response after elective abdominal aortic aneurysm repair: a comparison between endovascular procedure and conventional surgery. *J Vasc Surg* 2000; 32: 234-246.

7.I. Syk , J. Brunkwall , K. Ivancev , B. Lindblad , A. Montgomery , E. Wellande, J. Wisniewski I and B. Risberg Postoperative Fever, Bowel Ischaemia and Cytokine Response to Abdominal Aortic Aneurysm Repair - a Comparison Between Endovascular and Open Surgery *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998 15, 398-405 .,

8.E Gabriel , R Fagionato Locali, C C Romano, A Jose da Silva Duarte, J Honorio Palma, E Buffolo Analysis of the inflammatory response in endovascular treatment of aortic aneurysms *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 31 2007 406-413)

2. Примедба која се односи на то да је ендоваскуларна метода нова метода која још није етаблирана као стандард.

Ендоваскуларна реконструкција ААА је као техника (тј. метода) прихваћена у светској медицини као златни стандард реконструкције абдоминалне аорте, нарочито за високо-ризичне пацијенте (што су све велике светске раномизирани студије и показале: EVAR trial I и II, DUTCH trial, US trial,..) те се у појединим великим светским центрима готово 80-90% пацијената оперише на овај начин^{1,2,3,4,5,6,7}.

1.Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG, EVAR trial participants. Comparison of

endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: Randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:843-848.

2. *EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): Randomised controlled trial. Lancet* 2005; 365:2187-2192.

3. *The United Kingdom EVAR Trial Investigators, Endovascular versus Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm, N Engl J Med* 2010, 362;20

4. *P. Utikal, M. Koncher, J. Koutnal, P. Bachleda, P. Dralč, M. Černal, E. Burialnkoval AAA ELECTIVE TREATMENT INDICATION TACTICS IN EVAR ERA Biomed. Papers* 2004:148(2), 183–187

5. *J. S. Matsumura, D. C. Brewster, M. S. Makaroun, D. C. Naftel A multicenter controlled clinical trial of open versus endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm, J Vasc Surg* 2003;37:262-71.

6. *M. Prinszen, E. L. G. Verhoeven, J. Buth, P. W. M. Cuypers, M. R. H. M. van Sambeek, R. Balm, E. Buskens, D. E. Grobbee, J. D. Blankensteijn A Randomized Trial Comparing Conventional and Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms for the Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group, N Engl J Med* 2004;351:1607-18.

7. *F. R. Arko, B. B. Hill, C. Olcott IV, E. J. Harris, Jr, T. J. Fogarty, C. K. Zarins Endovascular Repair Reduces Early and Late Morbidity Compared to Open Surgery for Abdominal Aortic Aneurysm J ENDOVASC THER* 2002;9:711–718

3. Примедба која се односи на компликације ендоваскуларне реконструкције AAA.

Што се компликација ендоваскуларне реконструкције AAA тиче, а које су у приговору наведене („endoleak“ више типова, ендотензија и миграција стент графтова), одговор Комисије је следећи:

Ендолик представља проток крви кроз анеуризматску врећу и након искључења анеуризме из циркулације, који може довести до даљег увећања анеуризме и свих компликација које она са собом носи (руптура, компресија на околне структуре,...). Ендолик не представља компликацију ендоваскуларне реконструкције AAA која захтева конверзију саме операције у отворену реконструкцију током реконструкције, нити компликацију која захтева ново ургентно оперативно лечење у раном постоперативном току.

Ендотензија је врста ендолика (тип 5), код кога долази до увећања анеуризматске вреће након ендоваскуларне реконструкције AAA. Од свих набројаних компликација, у ендоваскуларној реконструкцији AAA стент графтовима најновије генерације актуелне су само ендолик тип 2 (ретроградни проток крви у анеуризматску врећу из бочних притока саме анеуризме - лумаблних артерија и доње мезентеричне артерије) и тип 5 (ендотензија). Од свих врста ендоликова, стент графтови најновије генерације (направљени уназад 3-5 година) су уз адекватну технику, потпуно искључили могућност настанка ендолика тип 1, 3 и 4, као и миграцију стент графта (значајно су унапређени системи за фиксирање графтова, као и нови вишеслојни материјали). Такође, у последњих неколико година у значајној мери смањен је и проценат ендолика тип 2, превенцијом истог, тако што се пре пласирања стент графта врши емболизација потенцијалне артерије која ће довести до ендолика, или ослобађањем биолепкова у саму анеуризматску врећу. Ове компликације немају никаквог утицаја на системски инфламаторни одговор у раном постоперативном току и нису од значаја за планирану студију др Марјановића.

4. Примедба која се односи на „врсту графтова који се користе у студији“

Генерално, у васкуларној хирургији се користе две врсте синтетичких биоматеријала за реконструкцију крвних судова. Први од њих је полиуретански материјал (Дакрон), а други политетрафлуоретиленски материјал (ПТФЕ). Ти материјали се користе како у класичној,

отвореној реконструкцији тако и у ендоваскуларној реконструкцији. Графтови који се користе у ендоваскуларној реконструкцији се разликују по томе што као егзоскелет садрже нитинолске стентове, који графтовима дају чврстину.

Што се тиче одговора организма на присуство страног материјала (са свих медицинских аспекта), систематична мета анализа свих објављених радова у периоду од 1999. године до 2008. године (MEDLINE, Cochrane-Library – CENTRAL, EMBASE and other databases for relevant publications in English and German published) чији су аутори Stephanie Roll и сарадници, показала је да не постоји разлика у постоперативном току у клиничком, биохемијском и имунолошком погледу, у односу на врсту графта који је уграђен код оперисаних пацијената.

S Roll, J Müller-Nordhorn, T Keil, H Scholz, D Eidt, W Greiner, S N Willich :Dacron vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery– systematic review and meta-analysis BMC Surgery 2008, 8:22

У студији др Марјановића ће бити коришћени и дакронски и ПТФЕ графтови .

5. Примедба која се односи на „субјективност критеријума у погледу губитка крви и примењеног контрастног средства током студије“

Губитак крви током операције не може се сматрати за субјективну ствар, која се (претпостављамо) односи на самог пацијента, јер не зависи од самог пацијента, већ од многих других чинилаца. Уколико се иста примедба односи на хируршку технику оперативног тима, онда се мора нагласити да ће студији узети учешће сви лекари из Клинике за васкуларну хирургију ВМА, који су прошли исту школу васкуларне хирургије Војномедицинске академије, те им је и оперативна техника иста.

Количина контрастног средства примењеног током ендоваскуларне реконструкције која се спомиње у приговору, а које нема током отворене реконструкције ААА, не представља субјективну ствар, јер се код сваког од пацијената користи око 150 мл јодног контрастног средства.

С обзиром на то да је за извођење ендоваскуларне реконструкције ААА неопходна употреба контрастног радиографског средства, др Марјановић је поставио хипотезу да оно може бити покретач системског инфламаторног одговора организма. Међутим, студије које су се бавиле овом проблематиком нису показале значајну корелацију између употребе контрастног средства и инфламаторног одговора организма и оштећења бубрежне функције (Odegard и сарадници 2000, PS Aho и сарадници 2004) ^{1,2}.

1.P.-S. Aho, T. Niemi, L. Lindgren, M. Lepäntalo ENDOVASCULAR VS OPEN AAA REPAIR: SIMILAR EFFECTS ON RENAL PROXIMAL TUBULAR FUNCTION Scandinavian Journal of Surgery 93: 52–56, 2004

2.A. Odegard, J. Lundbom, H. O. Myhre, S. Hatlinghus, K. Bergh, A. Waage, K. S. Bjerve, T. E. Mollnes, P. Aadahl, T.A. Lie, V. Videm The Inflammatory Response Following Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms: a Comparison Between Open Surgery and Endovascular Repair Eur J Vasc Endovasc Surg 2000 19, 536–544

6. Примедба «о читавом низу нелогичности»

На ову примедбу (која се спомиње у приговору) не можемо дати прецизан одговор, јер не знамо шта су аутори под тим подразумевали.

7. Приговор на састав комисије

Комисија коју је определило Изборно веће Медицинског факултета у Крагујевцу за оцену научне заснованости теме докторске дисертације др Ивана Марјановића састоји се од професора из области васкуларне хирургије, имунологије и патофизиологије. Сви чланови

Комисије испуњавају услов за ментора на Докторским студијама које је прописао Национални савет за високо образовање. С обзиром на то да је у студији др Марјановића планирано испитивање клиничких, биохемијских и имунолошких параметара код оперативно лечених пацијената са анеуризмом абдоминалне аорте, а не поређење две хируршке технике, или приступа у оперативном лечењу, сматрамо да је Комисија компетентна за оцену планираног истраживања, што је и потврђено Одлуком стручног органа Медицинског факултета у Крагујевцу.

У Крагујевцу,
27.12.2010. године

Проф. др Снежана Живанчевић-Симоновић – председник
редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за
ужу научну област Патолошка физиологија

Проф. др Миодраг Јевтић – члан
редовни професор Војномедицинске академије у Београду за
ужу научну област Хирургија

Проф. др Данило Војводић – члан,
ванредни професор Војномедицинске академије у Београду
за ужу научну област Клиничка физиологија и имунологија