

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-2549/3-7 од 14.04.2010. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Зорана Бјелановића под насловом:

" ХИРУРГИЈА ПРОШИРЕНИХ ВЕНА У ЛОКАЛНОЈ ТУМЕСЦЕНТНОЈ АНЕСТЕЗИЈИ "

Чланови комисије су:

1. Проф. др Љубиша Аћимовић, председник, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија
2. Проф. Др Драган Миловановић, члан, ванредни професор Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област фармакологија са токсикологијом
3. Доц. др Миле Игњатовић, члан, доцент Војномедицинске академије, ужу научна област хирургија

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Зоран Бјелановић, рођен је 1968. године у Скопљу. У Сплиту је завршио основну и средњу школу. Медицински факултет започео у Сплиту 1987. године, а завршио на Медицинском факултету у Београду 1994. године. По обављању лекарског стажа и полагања стручног испита, заснива радни однос у Војномедицинској академији у Београду где започиње специјализацију из опште и васкуларне хирургије 1996. Специјалистички испит полаже 2001. године са одличним успехом.

Био је на вишемесечном усавршавању из области трансплантације јетре у Институту за трансплантацију јетре у Pittsburgh, USA 2005, као и у Универзитетској болници Cissanelo, Pisa Италија 2007 године. У оквиру стручног усавршавања др Зоран Бјелановић учествовао је на многобројним научним скуповима, конгресима и симпозијумима у земљи и иностранству, на којима је излагао радове. Током специјалистичких студија бавио се проблематиком трансплантације јетре и бубрега. Под руководством проф. др Драгана Игњатовића, учествовао на експерименталном програму трансплантације јетре код свиња. Током клиничког рада учествује у увођењу нових терапијских процедура.

Др Зоран Бјелановић, специјалиста опште и васкуларне хирургије, запослен је у Клиници за васкуларну хирургију ВМА и члан је трансплантационог тима у Центру за трансплантацију солидних органа.

Отац је двоје деце. Говори српски и енглески језик.

Члан је више домаћих и међународних удужења: СЛД-а, удружења флеболога Србије, удружења ЈУЕХ-а, удружења колопроктолога Србије. Завршио је међународни курс за колор доплер сонографију - Thomas Jefferson као и неколико постспецијалистичких семинара.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Хирургија проширених вена у локалној тумесцентној анестезији ”

Предмет: Доказивање постојања евентулане предности, специфичности, недостатци као и трошкови примене методе стрипинга вене сафене магне (ВСМ) и варицектомије са подвезивањем перфорантних вена изведене у тумесценц локалној анестезији (ТЛА) у односу на исту хируршку методу изведену у општој или спиналној анестезији.

Хипотезе:

- стрипинг ВСМ и варицектомија у ТЛА је лако изводљива и безбедна оперативна метода лечења која обезбеђује мањи непосредни постоперативни морбидитет и бржи опоравак пацијента;
- метод обезбеђује непосредну мобилизацију пацијента након оперативног захвата;
- ова оперативна метода лечења обезбеђује минимални утрошак материјала, не захтева анестезиолошки тим, јер поступак инфилтрације раствора врши сам хирург, а захват се доминантно спроводи у условима једнодневне хирургије;
- економски аспект ове методе јако значајан, јер су трошкови за ову методу значајно мањи у односу на класичну хирургију вена

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.

Кандидат је положио усмени докторски испит и објавио један рад у часопису међународног значаја верификованог посебном одлуком као аутор, два рада у часопису међународног значаја верификованог посебном одлуком као коаутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- Bjelanovic Z, Lekovic I, Draskovic M, Misovic S, Veljovic M. Surgical Treatment of varicose veins with tumescent local anesthesia. VSP (in press)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Обољења вена су најмасовнија обољења савременог човека. Од болести вена се лечи око 10-30% укупне популације, односно венска обољења су присутна код 50-55 % одрасле популације. Хронична венска инсуфицијенција (ХВИ) је врло честа појава.

Етиопатогенеза ХВИ се заснива на прогресивној дисфункцији венског система, узрокованом валвуларном некомпетентношћу или венском опструкцијом, што доводи до ретроградног тока крви, односно венског рефлукса са прогресивним оштећењем

микроциркулације. Најчешће место венског рефлукса који доводи до развоја варикозитета је сафенофеморални спој.

Најчешћа клиничка манифестација ХВИ доњих екстремитета су варикозне вене.

Класификације ХВИ се базирају на основу тежине клиничке слике. Последњих година се користи класификација урађена на основу клиничких манифестација (К), етиологије (Е), анатомске локализације (А) и патофизиолошког поремећаја (П), па се назива КЕАП (СЕАР engl.) класификацијом ХВИ.

Дијагностика ХВИ се састоји у примени неинвазивних и инвазивних метода. Клинички преглед и колор дуплекс сонографија су неопходни за дијагностику ХВИ.

Лечење ХВИ се спроводи применом: локалне тоалете, компресивне еластичне бандаже, склерозантне, медикаментозне, хируршке и физикалне терапије.

Хируршко лечење се састоји од поступака на површинским венама, нешто ређе на перфорантним венама, док су најређе на дубоким венама. На површинским и перфорантним венама изводе се процедуре које имају за главни циљ прекид патолошког рефлукса. Класичне процедуре подразумевају лигирање инсуфицијентних јункција, стрипинг магистралних површинских вена, флебектомије и друге поступке.

Током последње деценије развиле су се минимално инвазивне ендоваскуларне технике за корекцију венског рефлукса у сафенским и перфорантним венама. Ендоваскуларне технике подразумевају облитерацију вене коришћењем радиофреквентних таласа или ласерске светлости. Заједнички принцип ових техника је ослобађање топлоте у и ка зиду вене коришћењем радиофреквентних и ласерских катетера. Ослобођена топлота доводи до облитерације вене због контракције колагена у зиду, денудације ендотела и следствене фиброзе третиране вене.

Немачки хирург Satller 1993 године први пут употребљава тумесценцлокалну анестезију у мањим захватима хирургије вена као што су мање варицектомије, експресије тромба из тромбозираних вена. Од 1993 године постепено се, након претходних искустава у пластичној хирургији, ТЛА почела примењивати и у флеболошкој хирургији.

Тумесценцлокална анестезија (ТЛА) је вид локорегионалне анестезије коже и поткожног масног ткива инфилтрацијом веће количине разређеног раствора неког од локалних анестетика. Израз тумесценц потиче од латинске речи *тумесцере* што значи отекнути, натећи и описује изглед третираног подручја након примене ове врсте анестезије. Овај вид анестезије је развијен 1987 године од стране америчког фармаколога и дерматохирурга Jeffrey Klein-а а у сврху олакшаног извођења захвата у дерматохирургији као и липосукције у естетској хирургији и бројни други захвати у хирургији као што су велике ексцизије коже, екстракције гигантских липома, ексцизије знојних жлезда из пазуха, фаце лифтинг, трансплантација косе, дерматоабразије, херниопластике, интервенције у проктолошкој хирургији, код опекотина и др.

У низу урађених и објављених серија стрипинга ВСМ са варицектомијом у ТЛА регистровано је да методу одликује врло низак проценат компликација, интраоперативна и постоперативна безболност, редуцирано интраоперативно крварење, смањен ризик од дубоке венске тромбозе и плућног тромбоемболизма успоређујући са општом анестезијом, а да је време враћања пацијента у режим нормалних активности 4 пута бржи, него код пацијената код којих је стрипинг ВСМ урађен у општој или спиналној анестезији. Међутим, до данас не постоје праве студије

које испитују све могућности и ефикасност ове методе у читавом спектру хируршких метода лечења обољења периферних вена

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

Циљ. Ова студија је дизајнирана са циљем да се кроз поређење стрипинга вене сафене магне и варицектомије са подвезивањем перфорантних вена изведене у општој или спиналној анестезији са истом процедуром извршеном у тумесценц локалној анестезији, одреде специфичности, предност и недостатци као и трошкови примене ове методе који опредељују избор ТЛА методе и опредељују када ће се у лечења ХВИ метода применити.

У складу са основним циљем постављени су конкретни циљеви:

1. Клиничко поређење постоперативних компликација (интраоперативна и постоперативна безболност, интраоперативно крварење, ризик од дубоке венске тромбозе и плућног тромбоемболизма) код обе методе
2. Одређивање интезитета и врсте хируршких компликација код операција извршених у општој и спиналној, односно у ТЛА
3. Утврђивање безбедности процедуре у ТЛА
4. Економска анализа трошкова лечења ХВИ операцијама извршених у општој и спиналној, односно у ТЛА и њихово поређење
5. Одређивање најприхватљивије методе у хирургији проширених вена

Значај. Резултати ове студије ће указати да је стрипинг ВСМ и варицектомија у ТЛА лако изводљива и безбедна оперативна метода лечења која обезбеђује мањи непосредни постоперативни морбидитет, као и бржи опоравак пацијента као и избегавање компликација које се срећу код других видова анестезије. Ова оперативна метода лечења обезбеђује минимални утрошак материјала, не захтева анестезиолошки тим, јер поступак инфилтрације раствора врши сам хирург, а захват се доминантно спроводи у условима једнодневне хирургије, чиме се смањује број ангажованог људства. Посебна предност је и непосредна мобилизација пацијента након оперативног захвата јер пацијент одмах након операције сам устаје са операционог стола и улази у собу за постоперативни третман и надзор.

Очекује се да студија покаже да је економски аспект ове методе јако значајан, јер су трошкови за ову методу значајно мањи у односу на класичну хирургију вена.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Хируршко лечење лечење ХВИ састоји од поступака на површинским венама, нешто ређе на перфорантним венама, док су најређе на дубоким венама. На површинским и перфорантним венама изводе се процедуре које имају за главни циљ прекид патолошког рефлукса. Класичне процедуре подразумевају лигирање

инсуфицијентних јункција, стрипинг магистралних површинских вена, флебектомије и друге поступке.

Током последње деценије развиле су се минимално инвазивне ендоваскуларне технике за корекцију венског рефлукса у сафенским и перфорантним венама. Ендоваскуларне технике подразумевају облитерацију вене коришћењем радиофреквентних таласа или ласерске светлости. Заједнички принцип ових техника је ослобађање топлоте у и ка зиду вене коришћењем радиофреквентних и ласерских катетера. Ослобођена топлота доводи до облитерације вене због контракције колагена у зиду, денудације ендотела и следствене фиброзе третиране вене.

Немачки хирург Satller 1993 године први пут употребљава тумесценцлокалну анестезију у мањим захватима хирургије вена као што су мање варицектомије, експресије тромба из тромбозираних вена. Од 1993 године постепено се, након претходних искустава у пластичној хирургији, ТЛА почела примењивати и у флеболошкој хирургији.

Тумесценцлокална анестезија (ТЛА) је вид локорегионалне анестезије коже и поткожног масног ткива инфилтрацијом веће количине разређеног раствора неког од локалних анестетика. Израз тумесценц потиче од латинске речи *тумесцере* што значи отекнути, натећи и описује изглед третираног подручја након примене ове врсте анестезије. Овај вид анестезије је развијен 1987 године од стране америчког фармаколога и дерматохирурга Jeffrey Klein-а а у сврху олакшаног извођења захвата у дерматохирургији као и липосукције у естетској хирургији и бројни други захвати у хирургији као што су велике ексцизије коже, екстракције гигантских липома, ексцизије знојних жлезда из пазуха, фаце лифтинг, трансплантација косе, дерматоабразије, херниопластике, интервенције у проктолошкој хирургији, код опекотина и др.

У низу урађених и објављених серија стрипинга ВСМ са варицектомијом у ТЛА регистровано је да методу одликује врло низак проценат компликација, интраоперативна и постоперативна безболност, редуцирано интраоперативно крварење, смањен ризик од дубоке венске тромбозе и плућног тромбоемболизма успоређујући са општом анестезијом, а да је време враћања пацијента у режим нормалних активности 4 пута бржи, него код пацијената код којих је стрипинг ВСМ урађен у општој или спиналној анестезији. Међутим, до данас не постоје праве студије које испитују све могућности и ефикасност ове методе у читавом спектру хируршких метода лечења обољења периферних вена.

2.7 Методе истраживања

Студијске групе

Истраживање је планирано у виду ретроспективне клиничке студије која ће због неопходне дужине праћења пацијената бити и делимично проспективна. Студија ће обухватити 200 болесника код којих је лечење варикозних вена доњих екстремитета изведено оперативним процедурама на Клиници за васкуларну хирургију Војномедицинске академије у периоду од јануара 2005. године до 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). Снага студије је повећана

на 120% с обзиром да студијска хипотеза предпоставља да поредбена метода није лошија од конвенционалног лечења ("студија еквиваленце") када се препоручују оштрији критеријуми. На овај начин, студијски узорак је прерачунат на 200 испитаника, по 100 у групи.

У студију су укључени пацијенти са варикозним венама доњих екстремитета и доказаним рефлуксом сафенофеморалног споја и дуж вене сафене магне, чије лечење захтева стрипинг ВСМ и варицектомију.

Специфични критеријуми за избора пацијенткиња за извођење овог испитивања су:

1. старосна група од 20-те до 75-те године живота
2. ЦЕАП класификација група 2-5
3. задовољавајуће опште психо-физичко стање

Критеријуми против избора пацијената за студију су:

1. пацијенти са конкомитантним обољењима: епилепсијом, бубрежном, срчаном или јетреном инсуфицијенцијом, алергијом на локалне анестетике и са ангуларним глаукомом;
2. пацијенти са постфлебитичним синдромом, односно присутним рефлуксом или опструкцијом у дубоким венама.

Сви сви испитаници сврстани су у две групе:

1. Контролна група од 100 пацијената – лечење спроведено стрипингом ВСМ и варицектомија у општој или спиналној анестезији;
2. Експериментална група од 100 пацијената - лечење спроведено стрипингом ВСМ и варицектомија у тумесценц локалној анестезији.

Пацијентима се пред оперативни захват до детаља објасни процедура, предности методе и јасно им се ставља до знања да неће трпети болове. Алкохол-резистентним фломастером (Единг 750) изврши се маркирање варикозитета који ће се уклонити као и маркирање стабла ВСМ од препоне до малеолуса и њен ток у циљу адекватне инфилтрације тумесцентног раствора. Преоперативна седација спроводи се Мидазоломом у дози од 7,5мг пер ос 30 минута пре оперативног захвата. Код свих пацијената је преоперативно успостављена венска линија у неку од периферних вена руку.

Интервенција се изводи у тумесценцлокалној анестезији. У зависности од врсте захвата, трајање операције је од 1 до 2 часа. Непосредно, пред интервенцију се једнократно, интравенски апликује антибиотик (цефалоспорин). Током интервенције код свих пацијената примењен је мониторинг стања пацијената применом ЕКГ, пулсне оксиметрије и мерењем артеријске тензије. Након монтирања инфузионог система на механичку ролер пумпу као и на шприц користи се дужа игла тањег промера (каниле за једнократну употребу 30-20 Гауге, 0,90 мм пречника). Инфилтрација раствора ролер пумпом се врши максималном брзином до 100 мл/мин и строго паравазално и субкутано дуж тока вене која се оперише. При инфилтрисању ткиво изнад вене добија

бледу боју као последица вазоконстриктора, што током интервенције и остаје, тако да је и то показатељ анестезираног подручја. Инфилтрацију започињемо у ингвиналном пределу пут дистално, дуж обележеног тока вене и варикса тако да се обезбеди инфилтрација и околних 5 цм од обележеног тока. По инфилтрацији раствора оперативни захват започињемо након 20 минута да би омогућили оптимално дејство раствора.

У току постоперативног периода прате се у обе групе:

1. опште стање оперисаног,
2. витални параметри,
3. клинички ток и евентуална појава компликација (мајор и минор: неуролошки и кардиолошки поремећаји, дубока венска тромбоза, плућни тромбоемболизам, крварење, сером, хематом, лимфоцела, инфекција ране, целулитис, некроза, дехисценција, бол, лимфедем, парестезије),
4. позитивни емоционални ефекат и лично задовољство оперисаних пацијената.

Код сваког пацијената понаособ анализираће се промене у основним лабораторијским анализама (ККС), фармаколошким (пик концентрације локалног анестетика у плазми) и биохемијским (концентрација метхемоглобина) налазима.

Истраживање подразумева и детаљан опис предузетих мера у циљу лечења и сузбијања насталих компликација (ординирање аналгетика, антибиотика, нискомолекуларног хепарина, евакуација течности, тоалета и дебридман ране, хирушке реинтервенције).

Редовне контроле у постоперативном току обавиће се 1.2.10.30. и 60. дана.

Еластична компресивна бандажа поставља се након обе процедуре коју ће пацијенти носити наредних 4-6 недеља.

Извор података који се анализирају су историје болести, извештаји лекара специјалиста са контролних прегледа и картони болести,

Из анкетног листа који је кандидат формирао и којом се од пацијената након првог постоперативног дана, прикупљају се подаци везани су за испитивање о болности оперативног захвата и задовољство извршеном операцијом.

Током истраживања, поред медицинских параметара, обрађивани су и подаци везани за економску оправданост интервенција, као и свеукупно учешће хируршког третмана у лечењу проширених вена.

Економска анализа подразумева постављање у однос трошкова лечења и клиничких исхода. Како се студија обавља у болничким условима пратиће се директни медицинских трошкова који се односе на цену рада, материјала и других трошкова лечења (ови трошкови се налазе на рачуну по завршеном лечењу, који се фактуришу или фонду здравственог осигурања или самом болеснику) односно дефинише се перспектива са националног новца (трошкове који се фактуришу РЗЗО). Клинички исходи као што су морбидитет и рецидив болести у анализирању се стављају у однос са материјалним трошковима. Ради одређивања економске исплативости метода које се пореде, паралелно се стављају у однос трошкови и исходи за сваку методу појединачно.

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, а једнофакторска анализа варијансе када упоређујемо нумеричке вредности посматраних параметара између више група. 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

У групи пацијената код којих је примењен стрипинг ВСМ и варицектомија у ТЛА, очекује се мањи непосредни постоперативни морбидитет, мањи број компликација које се срећу код других видова анестезије и и бржи опоравак пацијента.

Очекује се да ова оперативна метода лечења обезбеђује минимални утросак материјала и смањење број ангажованог људства као и да метода обезбеђује непосредну мобилизацију пацијента након оперативног захвата.

Очекује се да студија покаже да је економски аспект ове методе јако значајан, јер су трошкови за ову методу значајно мањи у односу на класичну хирургију вена.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Утврђивање повезаности примене стрипинга ВСМ и варицектомије у ТЛА са мањим непосредним постоперативним морбидитетом и компликацијама које се срећу код других видова анестезије као и бржи опоравак пацијента, минималним утроском материјала и смањењем број ангажованог људства, као и мањом ценом коштања методе.

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

Проф. Др Драган Миловановић, члан, ванредни професор Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област фармакологија са токсикологијом

Доц. др Миле Игњатовић, члан, доцент Војномедицинске академије, ужа научна област хирургија

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата кандидат др Зорана Бјелановића испуњава све законске услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана и поставља значајан циљ процене примене и избора методе оперативног решавања проширених вена, а на основу анализе компликација код ових хируршких процедура и формирања оригиналне поен-листе везане за сатисфакцију код пацијента.
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 те очекивани економски исход.
4. Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског Факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Зорана Бјелановића под називом **"Хирургија проширених вена у тумесценцлокалној анестезији"**, утврди предлог и такву одлуку проследи Стручном већу Универзитета на даљи поступак.

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

Проф. др Драган Миловановић, члан, ванредни професор Универзитета у
Крагујевцу, за узу науцну област фармакологија са токсикологијом

Доц. др Миле Игњатовић, члан, доцент Војномедицинске академије, ужа научна
област хирургија

У Крагујевцу, 11.07.2010.

