

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog Veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj 15.06.2020. godine imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom:

**“POUZDANOST PEDO-BRAHIJALNIH INDEKSA U DETEKCIJI KLINIČKI
ZNAČAJNE PERIFERNE ARTERIJSKE OKLUZIVNE BOLESTI DONJIH
EKSTREMITETA KOD BUBREŽNIH BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI”**

kandidata dr Radislava Aščerića, hirurga iz Kliničko Bolničkog Centra „Zvezdara“. Mentor je prof. dr Nenad Ilijevski.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragoslav Nenezić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Nada Dimković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji
3. Prof. dr Vladan Popović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Novom sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Radislava Aščerića napisana je na ukupno 139 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, cilj istraživanja, metodologija, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 38 tabela, 49 grafikona i 10 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, zahvalnicu i biografiju kandidata.

U poglavlju **UVOD** detaljno je prikazano i sistematizovano znanje o PAOB koje je podeljenje u nekoliko oblasti: **Etiologija i patogeneza** u kojoj je opisana detaljna patofiziologija nastanka promena na nivou ćelija koja dovodi do poremećaja na nivou endotela a posledično i do nastanka aterosklerotskog plaka i aterosklerotske bolesti krvnih sudova.

Epidemiologija opisuje savremenu incidencu i prevalencu bolesti opštoj populaciji, a posebno kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi.

Faktori rizika za PAOB su detaljno obrađeni sa posebnim osvrtom na specifičnosti faktora rizika kod bolesnika na hemodijalizi koji se donekle razlikuju u odnosu na opštu populaciju.

Oblast **dijagnostika** detaljno prikazuje sve neinvazivne i invazivne metode za dijagnostiku PAOB sa posebnim osvrtom na populaciju hroničnih bubrežnih bolesnika na hemodijalizi i specifičnosti u postavljanju dijagnoze kod ovih pacijenata. Oblast **lečenje** obrađuje konzervativno i hirurško lečenje pacijenata sa PAOB u zavisnosti od stadijuma bolesti i ekstenzivnosti lezija kao i modalitete lečenja urgentnih stanja.

Ciljevi rada su precizno definisani. Glavni cilj rada je bio da se ispita dijagnostička pouzdanost PBI izmerenih pokretnim doplerom sa sfigmomanometrom u detekciji PAOB kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi u odnosu na zlatni standard - MDCT angiografiju. Takođe su navedeni ciljevi utvrđivanja učestalost PAOB kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi kao i da se otkriju prediktori rizika za nastanak PAOB kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi,

U poglavlju **metodologija** je detaljno objašnjena studija preseka koja je izvedena na 156 vanbolničkih pacijenata na hroničnom programu lečenja hemodijalizom na Kliničkom odeljenju za Nefrologiju i dijalizu „Prof. dr Vasilije Jovanović“ Kliničko Bolničkog Centra „Zvezdara“ između januara 2016. i maja 2018. godine. Iz medicinske dokumentacije su korišćeni sociodemografski podaci, anamnestički podaci, podaci o PAOB kao varijablama od glavnog interesa kao i vrednosti laboratorijskih analiza (KKS biohemijske analize). Svim učesnicima je urađen kompletan klinički vaskularni pregled, koji je obuhvatao palpaciju pulseva na donjim ekstremitetima, femoralni, zatkoleni i pedalni pulsevi, nad ADP i ATP na obe noge i auskultaciju šuma u preponama.

Svim ispitanicima su urađeni PBI, pokretnim bidirekcionim dopler aparatom. PBI su računati na tri načina po formuli: deljenjem vrednosti sistolnih pritisaka nad pedalnim arterijama sa sistolnim pritiskom nad brahijalnom arterijom. (1. PBI min; korišćenjem najnižih vrednosti pritisaka nad pedalnim arterijama (ADP i ATP za obe noge) 2. PBI max; korišćenjem najviših vrednosti pritisaka nad pedalnim arterijama (ADP i ATP za obe noge) 3. PBI prosek; korišćenjem prosečnih vrednosti pritisaka nad pedalnim arterijama (ADP i ATP za obe noge). U sva tri slučaja korišćena je vrednost sistolnog brahijalnog pritiska sa ruke na kojoj nema AVF, odnosno pristup za hemodijalizu.

Drugi deo studijskog ispitivanja je podrazumevao MDCT angiografski pregled aorte i arterija donjih ekstremiteta koji je urađen kod 65 pacijenata koji su dali pristanak a na osnovu slučajnog uzorka. Kod ovih pacijenata je u istoj nedelji urađen MDCT angiografski pregled i novo merenje PBI po prethodno opisanoj metodologiji. Određena je senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna verovatnoća PBI max, PBI min i PBI prosek u dijagnostikovanju PAOB u odnosu na MDCT angiografski nalaz kao zlatni standard.

STATISTIČKA ANALIZA korišćene su deskriptivne statističke metode. Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su t-test i Mann-Whitney test, Pearsonov hi-kvadrat test, Fisherov test tačne verovatnoće, Pearsonov koeficijent linearne korelacije, Spearmanov koeficijent korelacije ranga i multivarijantni logistički regresioni model.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 245 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati rada su pregledno, iscrpno i ilustrativno prikazani na 48 strana. Sociodemografski podaci ukazuju da su muškarci zastupljeniji u obe posmatrane grupe ali da su pacijenti sa PAOB značajno stariji od pacijenata bez PAOB, $p < 0.05$. PAOB je registrovana kod 35.3% pacijenata, a prevalenca PAOB raste sa godinama starosti i najveća je kod starijih od 80 godina. Dominantni faktori rizika kod bolesnika sa PAOB bili su DM i starost, a postoji paradoks da je HLP zastupljenija kod pacijenata bez PAOB. Anemija je bila značajno

prisutnija kod pacijenata sa PAOB $p=0.042$. U grupi pacijenata sa PAOB najviše je onih koji su na Insulinu i imaju tip II DM (12), što je (57.1%) od ukupnog broja pacijenata sa PAOB i DM. Dve vodeće bolesti kao uzrok terminalne uremije kod bolesnika na hemodijalizi koji imaju PAOB bile su Hipertenzivna nefroskleroza kod 50.9% i Dijabetesna nefropatija kod 21.8% bolesnika.

Postoji statistički značajna razlika u pristupu za hemodijalizu kod pacijenata sa i bez PAOB, Fisherov test ($p = 0.004$). Pacijenti sa Hickman pristupom za hemodijalizu imali su značajno češće PAOB u odnosu na pacijente sa AV fistulom $p<0.005$. Pacijenti sa PAOB imali su značajno niže vrednosti albumina ($p=0.005$), holesterola ($p=0.024$) i gvožđa ($p=0.004$) i značajno više vrednosti glikemije ($p=0.002$) i CRP-a ($p<0.001$) u odnosu na pacijente bez PAOB.

Simptomi bolesti su bili značajno izraženiji kod pacijenata sa PAOB u odnosu na one bez PAOB ($p<0.001$). Pacijenti sa PAOB su imali značajno više prisutan femoralni šum od pacijenata bez PAOB, ($p < 0.001$). Takođe i klinički nalaz palpacije pulseva nad femoralnim poplitealnim i pedalnim arterijama je bio značajno lošiji kod pacijenata sa PAOB u odnosu na one bez PAOB ($p<0.001$). Prosečne vrednosti pedo-brahijalnih indeksa bile su statistički značajno niže kod pacijenata sa PAOB u odnosu na pacijente bez PAOB ($p<0.001$).

Od tri načina računanja PBI, sa PBI min je registrovano najviše pacijenata sa $PBI < 0.9$ i kod muškaraca i kod žena kao i kod svih bolesnika ukupno. Prikazano je da postoji statistički značajna osrednja korelacija PBI i stepena IK. Ispitanici sa manjim vrednostima PBI indexa imaju teži stepen IK. Takođe su prikazane i statistički značajne slabe do osrednje korelacije PBI i femoralnog šuma kao i kliničkog nalaza (palpacije pulseva). Logističkim regresionim multivarijantnim modelom su prikazana tri nezavisna prediktora za PAOB kod pacijenata na hemodijalizi to su: simptomi bolesti po Fontaine-u, CRP i Hickman pristup.

Najbolju diskriminativnost od PBI metoda u odnosu na PAOB dijagnostikovano na osnovu kliničkog pregleda, prisustva IK i vrednosti $PBI < 0.9$, imali su PBI min, pri čemu je AUC iznosila 88%. Prilikom podele PAOB na osnovu anatomske lokalizacije na proksimalni i distalni tip bolesti, dok su sva tri metoda PBI bili uspešni u detekciji proksimalnog tipa bolesti jedino PBI min indeksi su pokazali sposobnost detekcije distalnog tipa bolesti, pri čemu je AUC iznosila 86.5%. Kada je kao zlatni standard za dijagnostikovanje PAOB korišćen CT angiografski nalaz stenoza krvnih sudova iznad kolena $> 75\%$ ili okluzija potkolenih arterija, od tri načina računanja PBI u odnosu na CT nalaz, sa PBI min je dijagnostikovano najviše

pacijenata sa PAOB. PBI min su imali najveću senzitivnost (63.9%) i sveukupnu tačnost (77.7%) od tri načina računanja.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do danas je u više studija potvrđena značajno viša prevalenca PAOB kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi u odnosu na opštu populaciju. Prevalenca se u proseku kreće od 17-48% u zavisnosti od načina dijagnostikovanja i studijske populacije (Herzog i sar. 2011, Garimella i sar. 2014. O'Hare i sar. 2004.). Autor je prikazao prevalencu PAOB od 35.3%, što je u skladu sa dosadašnjim studijama, s tim što je dijagnoza PAOB postavljana na osnovu simptoma bolesti, kliničkog nalaza i vrednosti $PBI < 0.9$. U starijim radovima se dijagnoza PAOB postavljala samo na osnovu epidemioloških podataka tj. simptoma bolesti, dok se u novijim radovima postavlja na osnovu vrednosti $PBI < 0.9$. Način koji je korišćen u studiji je pouzdaniji od samo epidemioloških podataka ili samo vrednosti $PBI < 0.9$. Posebno su detaljno analizirani faktori rizika za PAOB koji su do sada obrađivani u manjem broju studija jer su pacijenti na hemodijalizi uglavnom bili isključivani iz studijskih populacija (Cheung i sar. 2000, O'Hare i sar. 2002, Jaar i sar. 2007). Pored tradicionalnih postoje i uremijski specifični faktori rizika kod pacijenata na hemodijalizi koji mogu da objasne tako visoku prevalencu PAOB (Criqui i sar. 2015. Herzog i sar. 2011. Chen i sar. 2016. Garimella i sar. 2014.). Najznačajniji tradicionalni faktori rizika su DM i starost, takvi rezultati su objavljeni i u HEMO studiji (Cheung i sar. 2000). Postoji paradoks u odnosu na opštu populaciju da pacijenti na hemodijalizi sa HLP i višim vrednostima holesterola imaju zaštitnu ulogu protiv PAOB, kao što je opisano u jednoj finskoj studiji (Suominen i sar. 2008). Nezavisni prediktori za PAOB po multivarijantnom modelu bili su: prisustvo simptoma bolesti po Fontaine-u, CRP i Hickman pristup. Visoke vrednosti glikemije, niske vrednosti albumina i gvožđa kao i prisustvo anemije su značajno povezane sa PAOB. Ranije je opisano da pacijenti sa anemijom i DM imaju teži oblik PAOB i lošiju prognozu (Desormais i sar. 2014. Criqui i sar. 2015. Koutakis i sar. 2018). Opisano je da hronična inflamacija ima važnu ulogu u patogenezi i progresiji ateroskleroze (Chen i sar. 2016. Ishii i sar. 2013.). Pacijenti sa PAOB su imali značajno veće vrednosti CRP-a u odnosu na pacijente bez PAOB. Serumski CRP je pokazatelj ne samo inflamacije u organizmu nego utiče i na aterogenezu i aterotromozu. Hronična inflamacija, CRP, niže vrednosti albumina i gvožđa su pokazatelji ranije opisanog MIA (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) sindroma (Stenvinkel i sar. 2000. Ishii i sar.

2013.). Postojala je značajna razlika u tipu vaskularnog pristupa za hemodijalizu tako je kod pacijenata sa Hickman pristupom dokazana značajno veća prevalenca PAOB u odnosu na pacijente sa AVF, ($p < 0.005$) slični nalazi su opisani i u drugim radovima (Chen i sar. 2009. Al Thani i sar. 2013.).

Suominen i sar. 2008. su pokazali da pacijenti sa izraženijim simptomima imaju teži oblik PAOB, tako je pokazano i u ovoj studiji pacijenti sa PAOB imali su značajno više prisutne simptome PAOB po Fintaine-u. Takođe je i klinički nalaz bio značajno lošiji kod pacijenata sa PAOB u odnosu na pacijente bez PAOB što je ranije objavljeno i u drugim studijama (Armstrong i sar. 2010. McDermott i sar. 2008.). Vrednosti PBI su bile značajno niže kod pacijenata sa PAOB u odnosu na one bez PAOB, to je pokazano i u studijama drugih autora (Jimenez i sar. 2012. Ogata i sar. 2010).

PBI < 0.9 su važeća dokazana metoda za dijagnostikovanje PAOB u opštoj populaciji, (Writing Committee Members 2017. Aboyans i sar. 2012. Fowkes i sar. 2008), ali je pokazano da kod određenih grupa pacijenata zbog izraženih kalcifikacija krvnih sudova i posledične nestišljivosti imaju lažno povišene vrednosti i da nisu dovoljno pouzdani u detekciji PAOB (Garimella i sar. 2014. Ohtake i sar. 2011. Adragao i sar. 2012.). Japanski autori su zbog toga predložili da se podigne granična vrednost PBI na 1.05-1.1 kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi da bi se postigla visoka senzitivnost testa kao sa < 0.9 u opštoj populaciji (Ohtake i sar. 2011. Ogata i sar. 2010. Okamoto i sar. 2006.). Takođe ima autora koji opisuju značajno bolju senzitivnost prilikom modifikovanog načina računanja PBI tj. PBI min indeksa sa kojim je postignuta značajno bolja senzitivnost u detekciji PAOB u odnosu na tradicionalne i važeće PBI max indekse (Nead i sar. 2013. Miname i sar. 2016. Allison i sar. 2010.). U studiji su takođe opisani značajno bolji rezultati u dijagnostikovanju PAOB sa PBI min indeksima u odnosu na ostale načine tj. PBI max i PBI prosek indekse, takođe je dokazano i da su PBI max invalidni u dijagnostikovanju distalnog tipa PAOB jer imaju senzitivnost $< 50\%$, ovakvi nalazi su opisani i u drugim radovima (Leskinen i sar. 2002. Okamoto i sar. 2006.) a i pored toga se PBI max indeksi < 0.9 koriste za postavljanje dijagnoze PAOB.

Preporuka na osnovu rezultata ovog rada je da se za dijagnostikovanje PAOB kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi koriste isključivo PBI min indeksi u korelaciji sa kliničkim nalazima i simptomima bolesti kao i da se granična vrednost PBI povisi na 1.0.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Ašćerić R. Radislav, Dimković B. Nada, Trajković Ž. Goran, Ristić S. Biljana, Janković N. Aleksandar, Đurić S. Petar, and Ilijevski S. Nenad. **Prevalence, clinical characteristics, and predictors of peripheral arterial disease in hemodialysis patients: a cross-sectional study.** BMC Nephrol. 2019 Jul 26;20(1):281.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Pouzdanost pedo-brahijalnih indeksa u detekciji klinički značajne periferne arterijske okluzivne bolesti donjih ekstremiteta kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi**” dr Radislava Ašćerića kao prvi ovakav rad u našoj populaciji, predstavlja originalni naučni doprinos u boljem razumevanju dijagnostikovanja periferne arterijske okluzivne bolesti kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi. Može se zaključiti da je kandidat obradom teme doprineo sistematizaciji znanja o dijagnostikovanju i lečenju PAOB. Tema je aktuelna i osim istraživačkog ima i stručni i praktični značaj.

Kandidat je u radu prikazao dosadašnja sveobuhvatna i sistematizovana saznanja o etiologiji, epidemiologiji, patofiziologiji, simptomatologiji i kliničkoj slici, dijagnostici kao i o metodama lečenja PAOB kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi.

Analizom pouzdanosti PBI u dijagnostikovanju PAOB kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi može se formirati optimalan dijagnostički pristup kod ovih bolesnika radi pravovremenog postavljanja dijagnoze i adekvatnog lečenja da bi se smanjile i izbegle komplikacije bolesti.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci. Mišljenja smo da je izbor teme u potpunosti opravdan. Kandidat je u potpunosti izvršio postavljene zadatke.

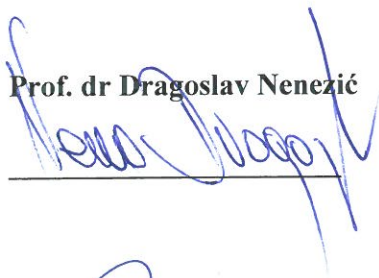
Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Radislava Ašćerića i odobri javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu 30. 06. 2020. godine

Članovi Komisije:

Mentor:

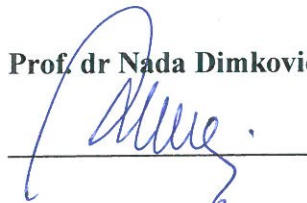
Prof. dr Dragoslav Nenezić



Prof. dr Nenad Ilijevski



Prof. dr Nada Dimković



Prof. dr Vladan Popović

