

NAUČNOM VEŠTAČENJU U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veštačenja Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 01.12. 2016. godine, broj 5940/8 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Prognoza koja značaj erektilne disfunkcije u proceni stepena oštećenja endotela”

kandidata dr Dejana Đorđevića, zaposlenog na Klinici za urologiju Kliničkog centra Srbije, kao lekar specijalista urologije. Mentor je Doc. dr Darija Kisić Tepavčević, a komentor Prof. dr Dragica Milenković Petronić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandar Vuksanović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Arsen Ristić, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Dragoljub Perović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Podgorici

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veštačenju u Medicinskom fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Dejana Torovića napisana je na 144 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 23 grafikona i 22 tabele. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćena imena korištenih u tekstu.

U **Uvodu** su na sistematičan način opisani različiti aspekti erektilne disfunkcije. Prvi deo uvoda odnosio se na definicije seksualnog zdravlja i različite kategorije manifestacije poremećaja seksualne funkcije u populaciji muškaraca. U cilju detaljnog objašnjenja patofizioloških procesa koji su u osnovi poremećaja erektilne funkcije na jasan i pregledan način opisana je anatomija penisa, kao i njegova vaskularizacija i inervacija. Opisana je i fiziološka regulacija tonusa glatke muskulature penisa, kontrakcija glatkih mišića penisa, intracelularni mehanizmi kojima se kontroliše kontrakcija mišića penisa, relaksacija glatke muskulature penisa, kao i uloga alfa-adrenergičkog mehanizma. Opisan je i značaj endotelina u modulaciji kontraktilnosti glatkih mišića penisa kao i ulogu azot monoksida. Epidemiološke karakteristike erektilne disfunkcije (ED) su opisane na jasan i pregledan način kroz prezentaciju njene prevalencije i prikaz faktora rizika za njen nastanak. Opisane su i različite grupe erektilne disfunkcije sa posebnim osvrtom na vaskulogenu ED. Poseban deo uvoda odnosi se na opis povezanosti između ED i kardiovaskularnih oboljenja kao i patofiziološka podloga ovakvih korelacija. U delu u kojima se objašnjava povezanost endotelne disfunkcije i poremećaja erektilne funkcije opisane su različite hipoteze kojima se objašnjava udruženošć ovih poremećaja zdravlja. U poslednjem delu opisuje se i značaj biohemijskih markera koji su u direktnoj ili indirektnoj vezi sa poremećajem funkcije endotela i njihovoj potencijalnoj ulozi u nastanku poremećaja erektilne funkcije.

Ciljevi rada su precizno i jasno definisani. Uključuju ispitivanje koncentracije u krvi biohemijskih markera oštećenja endotela, ispitivanje prognoznosti značajnih erektilne

disfunkcije u proceni stepena oštećenja endotela, kao i određivanje granicnih vrednosti ispitivanih biohemijskih markera koji daju najbolji odnos specifičnosti i senzitivnosti u cilju otkrivanja ranog (reverzibilnog) oštećenja endotela. Poseban cilj istraživanja odnosio se na procenjivanje prediktivne vrednosti ED u proceni diskrepance u hronološkoj i vaskularnoj starosti ispitanika.

U poglavlju **Materijal i metode** detaljno je opisan način selekcije ispitanika u istraživanje uz precizno navođenje kriterijuma za uključivanje i isključivanje iz studije. Takođe, navedeni su i kriterijumi na osnovu kojih je procenjena potrebna veličina uzorka. U ovom delu disertacije je sistematično opisan i instrument merenja za procenu erektilne funkcije – IIEF-5. U svim ispitivanim grupama procena endotelne funkcije je rađena na 2 načina. Prvi način je uključivao primenu visoko rezolucijskog ultrazvuknog testa protokom posredovane dilatacije perifernih arterija uz detaljan opis načina sprovođenja ove metode. Kod svakog ispitanika određeni su parametri: D_{baz} koji odgovara bazalnom protoku brahijalne arterije, kao i D₆₀ koji odgovara protoku brahijalne arterije 60 sekundi nakon puštanja poveske. Vrednost FMD (eng. flow mediated vasodilatation) određena je prema formuli: $FMD = [(D_{60} - D_{baz}) / D_{baz}] \times 100$ (izraženo u procentima). Za normalne referentne vrednosti za FMD uzimane su vrednosti 5%. Drugi način procene funkcije endotela sproveden je merenjem nivoa sledećih biohemijskih markera, indikatora oštećenja endotela: ADMA (endogeni inhibitor NO sintetaze), hsCRP (marker inflamacije), ENDOTELIN-1 (endotelni vazokonstriktor), homocistein (marker KBS), 8-ISOPROSTAN (marker oksidativnog stresa). U istraživanju se koristio i strukturisani upitnik koji je sadržao podatke o socio-demografskim karakteristikama ispitanika (uzrast, zanimanje, školska sprema, mesto stanovanja), kao i o prisustvu faktora rizika za nastanak KBS: pušački status (trenutni i bivši), pozitivna porodna anamneza, vrednosti indeksa telesne mase, fizička aktivnost. U cilju procene vaskularne starosti ispitanika korišćene su SCORE tablice koje daju brojane vrednosti ovog parametra za odgovarajuće kombinacije hronološkog uzrasta: pola, pušački status, ukupnog nivoa holesterola i sistolnog krvnog pritiska. U cilju procene vaskularne starosti korišćene su SCORE tablice za visoko-rizikne zemlje kada je u pitanju rizik za nastanak kardio-vaskularnih oboljenja.

U poglavlju **Rezultati** sistematično i pregledno 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 269 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da nivoi ispitivanih biohemijskih markera pokazuju trend porasta u grupama sa rastim stepenom manifestacije poremećaja funkcije endotela. Naime, svi ispitivani parametri su pokazivali najmanje vrednosti u kontrolnoj grupi i rasli preko grupe sa izolovanim prisustvom endotelne disfunkcije, preko grupa koji osim erektilnu disfunkciju imaju i još neku kliničku manifestaciju oštećenja endotela (hipertenziju ili dijabetes melitus), sve do podgrupe sa kardiovaskularnim oboljenjem. Ispitivanjem korelacije između vrednosti FMD i ispitivanih biohemijskih markera stepena oštećenja endotela utvrđeno je da se statistički visoko značajna negativna povezanost između nižih vrednosti procenta pritiskom izazvane dilatacije brahijalnih arterija i viših vrednosti hsCRG i Homocisteina, dok je ova vrsta korelacija bila statistički značajna sa višim vrednostima nivoa Endotelina 1 i Izoprostana 8. Isti smer povezanosti registrovan je i između FMD vrednosti i koncentracije biohemijskog markera ADMA. Analiza vrednosti FMD u odnosu na vrednosti IIEF-5 pokazala je da su vrednosti FMD bile najviše u grupi sa normalnom erektilnom funkcijom dok je u grupama sa prisustvom ED ovaj odnos bio direktno proporcionalan. Takođe, među ispitivanim grupama zabeležena je značajna razlika u vrednostima procenjene vaskularne starosti. Analiza razlike u hronološkoj i vaskularnoj starosti ispitanika pokazala da je predominacija vaskularne u odnosu na hronološku starost bila statistički visoko značajno viša u grupi sa koronarnom bolešću u odnosu na sve ostale ispitivane studijske grupe, izuzev u odnosu na podgrupu sa ED i hipertenzijom. Prediktivni model je pokazao da su mesto stanovanja, bračni status, obrazovanje, pozitivna porodna anamneza za kardiovaskularna oboljenja, indeks telesne mase, fizička aktivnost, dijabetes mellitus tip 2, ukupan nivo testostosterone, kao i prisustvo erektilne disfunkcije objasnili 27,5% varijanse u diskrepanciji između aktuelnog hronološkog

uzrasta ispitanika i njegove procenjene vaskularne starosti. Ispitivanje prognosti kog zna aja ispitivanih biohemijskih parametara pokazalo je koncentracija hsCRP imala nezavisnu prognosti ku vrednost u proceni prisustva ED. U tom smislu je regresivno da je sa svakom jedinicom porasta koncentracije hsCRP u krvi verovatno a prisusutva ED rasla 1,4 puta. Me utim, kada se u analizu uklju e samo grupa sa izolovanim prisusutvom ED i kontrolna grupa, koncentracija hsCRP ne pokazuje zna ajnu prognosti ku vrednost u prepoznavanju osoba sa ED (bez prisustva hipertenzije ili dijabetesa ili KVB). U ovom delu istraživanja pokazano je da koncentracija Endotelina 1 ima statisti ki zna ajnu nezavisu vrednost u detekciji ranog stepena ošte ena endotela manifestovanog kao izolovano prisustvo ED bez prate ih komorbiditeta. Rezultati ove analize pokazali su da sa svakom jedinicom porasta Endotelina u krvi, verovatno a prisustva ED raste dva puta.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

(Doebbeling BN i sar., 1996, Pathak R i sar., 2013; Mengal HU i sar., 2008; Bradley N i sar., 1996).

Rezultati disertacije su podržali hipoteze u kojima se nivoi ispitivanih biohemijskih markera prepoznaju kao potencijalni prediktori prisusutva i/ili stepena ošte enja erektilne funkcije. U tom smislu uo ena je nezavisna prediktivna vrednost hsCRP i Endotelina a. Druga istraživanja su tako e pokazala da je nivo Endotelina 1 pove an kod pacijenata sa aterosklerotini m plakovima, infarktom miokarda, esencijalnom hipertenzijom, plu nom hipertenzijom i sr anom insuficijencijom (Kolettis TM i sar., 2013, Kjekshus H i sar., 2000). Ova zapažanja su potvrdila teoriju o zna ajnoj ulozi pove ene koncentracije Endotelina 1 kod oboljenja u ijoj osnovi se nalazi poreme aj funkcije endotela, a rezultati disertacije uvrštavaju ovaj marker i u grupu prediktora njegove najranije klini ke manifestacije tj ED (Panza JA., 1990). Rezultati brojnih studija su tako e povrdili postojanje korelacije izme u povišenih vrednosti hsCRP i pove anog rizika za nastanak kardiovaskularnih doga aja (Ridker PM i sar., 2002, Bogabav-Stanojevi i sar., 2007). Istraživanja su pokazala da je povišen nivo hsCRP povezan sa ve im rizikom od budu eg kardiovaskularnog doga aja, kako

kod zdravih osoba, tako i kod osoba sa stabilnom i nestabilnom koronarnom arterijskom boleš u (Caixeta A i sar., 2010). Rezultati metaanaliza su ukazala na injenicu da je koncentracija hsCRP ve a ili jednaka 3mg/L povezana sa 60% ve im rizikom od nastanka kardiovaskularnih obolenja. Imaju i u vidu sve navedeno, *American Heart Association* (AHA) je 2010. godine u svom vodi u za procenu kardiovaskularnog rizika kod asimptomatskih odraslih osoba uvrstila odre ivanje koncentracije hsCRP. Odre ivanje hsCRP u cilju procene ukupnog kardiovaskularnog rizika kod muškaraca starijih od 50 godina i žena starijih od 60 godina uvedeno je kao preporuka klase IIB (Gilstrap L I sar., 2012). Ipak, generalno se smatra da povišena koncentracija hsCRP u cirkulaciji predstavlja marker inflamacije koji ukazuje na uznapredovalu aterosklerozu kod pacijenata sa koronarnom boleš u, i predstavlja nezavisan prediktor nepovoljnih ishoda kod pacijenata sa kardiovaskularnom bole u (Vukovi -Stanojevi i sar., 2015). Registrovano je da je relativni rizik za razvoj koronarne ishemijske bolesti 1,58 puta ve i kod osoba koje imaju koncentracije hsCRP>3mg/L u odnosu na osobe sa vrednostima hsCRP<1mg/L. Rezultati našeg istraživanja su, tako e, pokazali da razlika izme u hronološke i vaskularne starosti ima tendenciju da bude sve ve a po ev od kontrolne grupe pa sve do grupa sa rastu om klini kom manifestacijom oboljenja u ijoj pozadini je ošte enje funkcije endotela. Ustanovljeno je da je predominacija vaskularne nad hronološkom staroš u bila statisti ki zna ajna u grupama sa prisustvom kardio-vaskularnog oboljenja i u grupi sa ED i hipertenzijom u pore enju sa ispitanicima u kontrolnoj grupi. Tako e, rezultati ove studije su pokazali da je kombinacija prisusutva simptoma ED i hiprtenzija bila snažnije povezana sa uznapredovalom vaskularnom starosti u pore enju sa kombinacijom prisustva ED i dijabetesa melitusa tip 2 ili samo izolovanim prisustvom ED. Ovakvo zapažanje je u skladu sa prespostavkom koja je zapažena u prethodnim istraživanjima koja su ustanovila da hipertenzija ubrzava proces starenja krvnih sudova, najverovatnije aktivacijom sistema renin-angiotenzin, pove avanjem osetljivosti elija endotela i/ili uticajem na smanjivanje sposobnosti proliferacije elija (Kotsis i sar., 2011, Shan i sar., 2008). U istraživanju Arnett i sar. tako e je pokazano da pacijenti sa hipertenzijom i nakon korekcije na hronološki uzrast, kao potencijalnog konfaundirajućeg faktora, pokazuju pove anu rigidnost zidova karotidnih arterija (Arnett i sar., 1996). Najvažniji rezultati ovog dela istraživanja proizašli su iz hijerarhijskog regresionog modela koji je pružio

senzitivniji pristup u identifikaciji nezavisnih prediktora uznapredovale vaskularne starosti tj njene predominacije u odnosu na kalendarsku dob ispitanika. Rezultati ove analize su pokazali da pozitivna porodi na anamneza za kardio-vaskularna oboljenja (koja predstavlja nemodifikuju i faktor rizika) i niz modifikuju ih faktora rizika (fizi ka neaktivost, prisusutvo dijabetesa melitusa tip 2 i povišene vrednoest indeksa telesne mase) imaju statisti ki zna ajan nezevistan doprinos u predvi anju prissstva diskrepance izme u vaskularne i hronološke starosti kod istog ispitanika. nemodifikuju i faktor u ovoj analizi objašnjava 7,1% varijanse, a modifikuju i faktori još dodatnih 8,2% varijanse. U svom istraživanju Łoboz-Rudnicka i sar. su pokazali da je me u tradicionalnim faktorima rizika za nastanak kardio-vaskularnih oboljenja, prisusutvo dijabetesa melitusa tip 2 predstavlja najsnažniji prediktor uznapredovale vaskularne starosti u odnosu na kalendarsku dob pacijenata (Łoboz-Rudnicka i sar., 2013). Tako e, ovi autori su pokazali da vrednosti indeksa telesne mase ine dodatni marker predominacije vaskularne u odnosu na hronološku starost. Ovakva terorija je podržana i u istraživanju Masson i sar. koji su opisali da procena uznapredovale vaskularne starosti može biti bazirana na ovom indeksu (Masson i sar.,2013). U diesrtaciji je po prvi put ispitivan prognosti ki zna aj prisusutva ED u detekciji uznapredovale vaskularne starosti. Ova analiza je pokazala da nakon kontrole uticaja svih poznatih glavnih faktora rizika za nastanak katdio-vaskularnog oboljenja, prisustvo ED predstavlja statist ki zna ajan marker predominacije vaskualrne u odnosu na hronološku starost sa nezavisnim doprinosom od 9,5% u objašnjenju ove zavisne varijable. Ovakav nalaz isti e injenicu da se procena prisusutva ED može koristiti kao skrining test za identifikaciju osoba sa prisustvom inicijalne faze ateroskleroti nog procesa. Uo eni rezultat mogao bi da ima veliku prakti nu vrednost u smislu prevencije generalizovanih ireverzibilnih vaskularnih promena u populaciji muškaraca. Naime, prethodne studije su pokazale da zna ajna proporcija muške populacije ne uzima zna ajno u obzir prevenciju faktora rizika za nastanak kardio-vaskularnih oboljenja koje spadaju u modifikuju u grupu tj one na koje se može uticati (Cuende JI i sar., 2010). Me utim, tako e je ukazano da je koncept vaskularne starosti razumljiv u opštoj populaciji i da se sa velikom pažnjom percipira injenica da krvni sudovi mogu da stare brže nego što to hronološke godine govore (Nilsson PM., 2008, Cuende JI., 2010, Stein JH., 2004, Romanens M i sar., 2014).

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

Djordjevic D, Vukovic I, Milenkovic Petronic D, Radovanovic G, Seferovic J, Micic S, Kistic Tepavcevic D. Erectile dysfunction as a predictor of advanced vascular age. *Andrology* 2015;3(6):1125-3.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Prognostički značaj erektilne disfunkcije u proceni stepena oštećenja endotela**” dr Dejana Gorčevića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uloge poremećaja erektilne funkcije u identifikaciji pacijenata sa povećanim rizikom za nastanak ireverzibilnih promena na krvnim sudovima. Identifikacija ED kao najranije kliničke manifestacije oštećenja endotela ima veliku praktičnu vrednost u otkrivanju pacijenta koji su pod povećanim rizikom za nastanak težih i ireverzibilnih vaskularnih i kardiogenih oštećenja. Osim toga, detekcija nivoa biohemijskih markera koji su prisutni u najranijim fazama oštećenja endotela omogućava još senzitivniju procenu rizika za nastanak progresivnijih formi endotelne oštećenja. Rezultati disertacije su ukazali da nivo hsCRP predstavlja indikator prisustva ED, dok je nivo Endotelina 1 prepoznat kao marker prisustva početnog stepena oštećenja endotela, klinički manifestanog kao izolovana ED. Iz tog razloga rutinska detekcija ovih biomarkera bi imala značajnu vrednost u detekciji osoba koji su pod povećanim rizikom za nastanak sistemskih aterosklerotičnih promena. Osim toga studija je ukazala i na činjenicu da je prisustvo ED značajan indikator uznapredovale vaskularne starosti ispitanika. Naime, identifikacija pacijenata koji imaju samo izolovane simptome ED, bez pratnih komorbiditeta koji ukazuju na poremećaj funkcije endotela ima veliku praktičnu vrednost jer bi se primenom adekvatnih preventivnih mera i postupaka u ovoj vulnerabilnoj grupi moglo da spreči nastanak sistemskih ireverzibilnih promena na krvnim sudovima.

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 i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, Komisija predlaže Naučnom odboru u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Dejana Perovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20.12.2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Aleksandar Vuksanovi

Prof. dr Arsen Risti

Prof. dr Dragoljub Perović

Mentor:

Doc. dr Darija Kisić Tepavčević

Komentor:

dr Dragica Milenković Petroni
