

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 04.07.2017. godine, broj 5940/11, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Uticaj razli itih faktora na preživljavanje arteriovenskih fistula kod bolesnika na hemodijalizi“**

kandidata dr Aleksandra Jankovi a, zaposlenog u Klini kom odeljenju za nefrologiju i poreme aje metabolizma sa dijalizom „Prof. dr Vasilije Jovanovi “ Klini ko-bolni kog Centra „Zvezdara“ u Beogradu. Mentor je Prof. dr Nada Dimkovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Višnja Ležai , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Nenad Ilijevski, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Radojica Stoli , profesor Fakultata Medicinskih Nauka u Kragujevcu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Aleksandra Jankovi a napisana je na ukupno 89 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati istraživanja, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 24 tabele, dve sheme i devet slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je opisana epidemiologija terminalne bubrežne slabosti kao i zastupljenost tipova zamene bubrežne funkcije koji se koriste. Dat je poseban osvrt na hemodijalizu kao vrstu zamene bubrežne funkcije, te objašnjena neophodnost adekvatnog vaskularnog pristupa za uspešno obavljanje iste. Tako e su opisane i vrste vaskularnih pristupa koji se mogu koristiti za hemodijalizu.

Prikazan je detaljan osvrt vezan za arteriovensku fistulu kao vaskularni pristup koji se smatra najboljim za uspešnu hemodijalizu. Opisan je uticaj karakteristika bolesnika i uslova dijaliznog lečenja na dugoročno funkcionisanje arteriovenskih fistula, detaljno su analizirane komplikacije koje se mogu javiti na arteriovenskim fistulama, prezentovan je i mogući uticaj hiperkoagulabilnog stanja vezanog za terminalnu bubrežnu slabost na preživljavanje arteriovenskih fistula. Analizirana su i dosadašnja saznanja o uticaju prisustva vaskularnih kalcifikacija, polimorfizama određenih gena kao i pojedinih markera endotelne disfunkcije na preživljavanje AVF.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od: ispitivanja uticaja vaskularnih kalcifikacija na preživljavanje primarnih AVF; ispitivanja uticaja polimorfizma odabranih gena koji imaju uticaj na endotelnu funkciju (gen za angiotenzin I konvertujuć i enzim (ACE), matriks-metaloproteinazu 3 (MMP3) i endotelijalnu azot-oksida sintazu (eNOS)) na preživljavanje primarnih AVF i ispitivanja uticaja serumskih koncentracija odabranih endotelnih faktora rasta i parametara endotelne disfunkcije kao i uremijskih toksina (*transforming-growth* faktor-beta (TGF- $\beta$ ), *platelet-derived growth* faktor (PDGF), endotelin-1 (ET-1) i asimetrični dimetil arginin (ADMA)) na preživljavanje primarnih AVF.

U poglavlju **materijal i metode** je detaljno opisana metodologija za sva tri dela istraživanja koja su sprovedena u Kliničkom odeljenju za nefrologiju i poremećaje metabolizma sa dijalizom „Prof. dr Vasilije Jovanović“ Kliničko-bolničkog Centra „Zvezdara“ u Beogradu. Prvi deo istraživanja vezan za ispitivanje uticaja vaskularnih kalcifikacija predstavlja prospektivnu studiju praćenja preživljavanja primarnih AVF pet godina nakon određenja skora vaskularnih kalcifikacija po metodi Adragao uz dodatak skora kalcifikacija krvnih sudova regije arteriovenske fistule. Detaljno je opisano koji su bili uključeni i kriterijumi za studiju kao i na ino određenja rentgenskog Adragao skora kalcifikacija, određenja kalcifikacija u krvnim sudovima regije AVF kao i određivanje brzine pulsne talase. Drugi deo istraživanja koji se odnosio na ispitivanje polimorfizma određenih gena predstavlja retrospektivnu analizu uticaja polimorfizma gena za ACE, MMP3 i eNOS na preživljavanje primarnih AVF. Validacija retrospektivnog ispitivanja pretpostavljena je obzirom na konstantnost genskog miljea svake osobe. Detaljno je opisana PCR metoda određenja genskog polimorfizma u sva tri navedena gena. U trećem, prospektivnom delu ispitivanja, praćeno je 18-mesečno preživljavanje AVF nakon određenja serumskih koncentracija TGF- $\beta$ , PDGF, ET-1 i ADMA. Opisana je ELISA metoda određenja serumskih koncentracija ovih markera endotelne disfunkcije. Svi delovi istraživanja su sprovedeni u skladu sa

Helsinškom deklaracijom, a odobreni su i od strane Eti kog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

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. Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 174 reference.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

U prvom, prospektivnom delu ispitivanja preživljavanja primarnih AVF shodno ukupnom kalcifikacionom skorom inicijalno je multiplom linearnom logisti kom regresijom ispitivan uticaj razli itih varijabli na kalcifikacioni skor i prona eno je da muški pol, prisustvo dijabetesa, dužina koriš enja AVF pre odre ivanja kalcifikacija, brzina protoka krvi kroz AVF i vrednosti iPTH statisti ki zna ajno uti u na pojavu kalcifikacija. Potom je, koriš enjem *Cox proportional hazard* modela, uz korekciju za pomenute varijable, utvr eno da bolesnici sa srednje izraženim ukupnim kalcifikacionim skorom (skor 4 do 7) imaju pove an rizik za prestanak funkcionisanja AVF sa grani nom statisti kom zna ajnoš u (*hazard rate*-HR 3.82, 95% interval poverenja-CI 1.10-13.23;  $p=0.055$ ), dok bolesnici sa najizraženijim ukupnim kalcifikacionim skorom (skor 8 do 11) imaju statisti ki zna ajno ve i rizik za prestanak funkcionisanja AVF (HR 4.65, 95% interval poverenja 0.97-22.38;  $p=0.035$ ). Pra enjem uticaja prisustva kalcifikacija u krvnim sudovima AVF regije prvo je binarnom logisti kom regresijom analiziran uticaj varijabli na prisustvo kalcifikacija u krvnim sudovima regije AVF i ustanovljeno je da na pojavu ovih kalcifikacija statisti ki zna ajan uticaj imaju muški pol, prisustvo dijabetes melitusa i dužina koriš enja AVF pre odre ivanja kalcifikacija. Potom je *Cox proportional hazard* modelom ispitivan uticaj prisustva kalcifikacija uz korekciju za pomenute varijable i ustanovljeno je da prisustvo kalcifikacija u krvnim sudovima regije AVF nosi statisti ki zna ajan rizik za prestanak funkcionisanja primarnih AVF (HR 3.42, 95% interval poverenja 1.00-11.67;  $p=0.049$ ).

Drugi, retrospektivni deo istraživanja koji je obuhvatao ispitivanje preživljavanja primarnih AVF u odnosu na I/D polimorfizam u genu za ACE, 5A/6A polimorfizam u genu za MMP3 i G/T polimorfizam u genu za eNOS pokazao je da, iako bez statisti ke zna ajnosti, nakon deset godina najslabije preživljavaju primarne AVF kod II homozigota porede i sa ID i DD

polimorfizmima u genu za ACE (log rank test=0.133; p=0.936), a da nakon 5 godina bolje preživljavaju primarne AVF kod bolesnika sa prisutnim 6A alelom u genu za MMP3 u odnosu na one koje ga nemaju (log rank test=3.415; p=0.181) kao i kod GG homozigota u pore enju sa GT i TT polimorfizmima u genu za eNOS (log rank test=1.973; p=0.373). Koriš enjem *Cox proportional hazard* modela ustanovljeno je da, iako bez statisti ke zna ajnosti, prisustvo D alela u genu za ACE smanjuje rizik za pojavu prestanka funkcionisanja primarne AVF za 14.2% (HR 0.858; CI 0.366-2.013, p=0.725). Prisustvo 5A alela u genu za MMP3 pove ava rizik za pojavu prestanka funkcionisanja primarne AVF gotovo 2 puta (HR 1.963; CI 0.924-4.168, p=0.079), a prisustvo T alela u genu za eNOS 1.57 puta (HR 1.578; CI 0.569-4.373, p=0.381).

Tre i, prospektivni deo ispitivanja kojim je analizirano 18-mese no preživljavanje primarnih AVF nakon odre ivanja serumskih koncentracija TGF- , PDGF, ET-1 i ADMA sveden je na ispitivanje uticaja TGF- i ET-1, dok uticaj ADMA i PDGF nije, obzirom da su prose ne vrednosti ADMA i PDGF bile ve e u grupi bolesnika koji nisu doživeli trombozu AVF. Koriš enjem *Cox proportional hazard* modela, poakazano je da, iako bez statisti ke zna ajnosti, jedini ni porat vrednosti ET-1 pove ava rizik za prestanak funkcionisanja AVF za 88.3%.

### **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

U prvom delu ispitivanja uticaja ukupnog kalcifikacionog skora na preživljavanje AVF uz prilago avanje za pol, prisustvo dijabetesa, koriš enje AVF pre odre ivanja prisustva kalcifikacija, protok krvi kroz AVF i iPTH pokazano je da bolesnici sa srednje izraženim ukupnim kalcifikacionim skorom imaju pove an rizik za prestanak funkcionisanja AVF, ali bez statisti ke zna ajnosti (HR 3.82, 95% interval poverenja 1.10-13.23; p=0.055), dok bolesnici sa najizraženijim ukupnim kalcifikacionim skorom imaju statisti ki zna ajno ve i rizik za prestanak funkcionisanja AVF (HR 4.65, 95% interval poverenja 0.97-22.38; p=0.035). Kako odre ivanje ukupnog kalcifikacionog skora podrazumeva 4 rentgenska snimka, pokušano je da se prona e pristupa nija metoda koja bi bila jednostavnija, a precizna u smislu utvr ivanja rizika prisustva kalcifikacija na preživljavanje primarnih AVF. Tako je pokazano da snimak podlaktice u kojoj se nalazi AVF i nalaz linearnih kalcifikacija u ularnoj, radijalnoj ili regiji anastomoze uz prilago avanje za varijable koje su pokazane da imaju uticaj na nastanak kalcifikacija u krvnim sudovima regije AVF, predstavlja statisti ki zna ajan rizik za prestanak funkcionisanja AVF-*hazard rate* (HR) je 3.42 (95% interval

poverenja 1.00-11.67;  $p=0.049$ ). Porede i rezultate ovog ispitivanja sa drugim, sli ne rezultate prikazali su *Choi i sar.* koji su pratili 114 incidentnih hemodijalznih bolesnika i kojima je prilikom kreiranja AVF uziman uzorak krvnog suda za odre ivanje prisustva mikrokalCIFIKACIJA. Nakon jednogodišnjeg pra enja zaklju ili su da su AVF u grupi bolesnika sa prisutnim mikroklacifikacijama imale zna ajno lošije preživljavanje od onih koji nisu imali mikroklacifikacije. Sli nu studiju sprovedi su *Allon i sar.* na 127 bolesnika sa zaklju kom da prisustvo mikrokalCIFIKACIJA nema uticaja na maturaciju AVF, pojavu stenozе i na vreme do prve intervencije. Razlika u rezultatima izme u ovog i istraživanja dr Jankovi a bi se mogla prona i u tome što je studija *Allona i sar.* bila fokusirana na kratkoro ne doga aje vezane za funkciju AVF. *Georgiadis i sar.* su, sli no istraživanju prikazanom u disertaciji dr Jankovi a, prisustvo kalCIFIKACIJA odre ivali rentgenskim snimkom podlaktice u kome je planirana kreacija AVF. U njihovo ispitivanje uklju eno je 72 bolesnika sa TBS i dijabetesom. Nakon etvorogodišnjeg pra enja, zaklju ili su da je preživljavanje AVF statisti ki niže u grupi koja je imala kalCIFIKACIJE pre kreiranja AVF što je sli an zaklju ak kao i u ovoj disertaciji. Ipak, razlika istraživanja dr Jankovi a i istraživanja autora iz Gr ke je u tome što su oni uklju ili samo bolesnike sa dijabetesom i incidentne bolesnike dok je istraživanje prikazano u ovoj doktorskoj tezi obuhvatilo prevalentne bolesnike od kojih je hjih 10% imalo dijabetes. U radu *Yapa i sar.* kao surogat sistemskih kalCIFIKACIJA koriš eno je prisustvo kalCIFIKACIJA luka aorte na rentgenskom snimku plu a. Na osnovu njega stepen kalCIFIKACIJA je gradiran od 0-3. U studiju su uklju eni incidentni bolesnici kojima je kreirana AVF, a potom je trajanje fistule pra eno maksimalno 7 godina. Rezultati njihovog istraživanja su u saglasnosti sa rezultatima ovog rada tj. kao nezavisni faktori rizika prestanka funkcionisanja primarnih AVF izdvojili su se stepen kalCIFIKACIJA aortnog luka gradiran kao 3 i visok nivo iPTH. Pore enjem ovih pet istraživanja, u grupi bolesnika uklju enih u ispitivanje dr Jankovi a je ak kod 62% potvr eno prisustvo kalCIFIKACIJA u krvnim sudovima AVF regije. U studiji *Yapa i sar.* procenat bolesnika sa prisutnim kalCIFIKACIJAMA luka aorte je i ve i (79%) što je zna ajno više nego kod ostalih autora (*Choi i sar.* 38%; *Allon i sar.* 40%; *Georgiadis i sar.* 54%). Objašnjenje se može na i u ispitivanoj populaciji. Naime, ovim radom obuhva eni su prevalentni bolesnici na hemodijalizi, dok su ostali istraživa i ispitivanje sprovedi na incidentnim bolesnicima, a poznata je injenica da proces kalCIFIKACIJA napreduje kako raste dijalizni staž. Istovremeno, primetno je da je procenat bolesnika sa kalCIFIKACIJAMA u istraživanjima koji su koristili radiografiju za dokazivanje kalCIFIKACIJA viši nego u onima gde je koriš eno dokazivanje mikrokalCIFIKACIJA u uzorku krvnog suda. Vredno je pomenuti i da bolesnici u Srbiji imaju

dostupne za korišćenje samo kalcijumske veziva i fosfata koji se neretko koriste i u dozama veće od preporučuju ih.

U drugom delu istraživanja koje je sproveo dr Janković kada je ispitivan uticaj polimorfizama različitih gena na preživljavanje AVF pokazano je da ne postoji razlika u distribuciji I/D polimorfizma u grupama bolesnika koji su doživeli trombozu primarne AVF i koji u trenutku genotipizacije i dalje imaju funkcionalnu primarnu AVF. Slične rezultate predstavili su turski autori *Sener i sar.* kod kojih je takođe ispitivana distribucija I/D polimorfizma u tri grupe bolesnika: 47 hemodijaliznih bolesnika koji su doživeli trombozu AVF, 51 hemodijalizni bolesnik koji nisu imali trombozu AVF i 40 zdravih osoba. Zaključak njihovog ispitivanja je bio da nema statistički značajne razlike u distribuciji I/D polimorfizma u genu za ACE me u ove tri grupe bolesnika. Iako se ne može porediti sa istraživanjem prikazanim ovim radom obzirom da se njihova studija bavila pojavom tromboze u AVG femoralne lokalizacije, vredno je pomena da su *Isbir i sar.* dokazali da su bolesnici koji su heterozigoti u genu za I/D polimorfizam kasnijim prospektivnim praćenjem doživeli najveći broj tromboza AVG. Rad *Heinea i sar.* je ispitivao 137 bolesnika kojima je kreirana primarna AVF, a potom je praćen prestanak funkcionisanja istih. Raspored distribucija genotipova je komparabilan sa istraživanjem dr Jankovića (37% DD, 49% ID i 14% II-*Heine i sar.* vs 35% DD, 55% ID, 10% II u doktorskoj disertaciji), a tokom praćenja oni su registrovali 70 prestanaka funkcionisanja AVF. Kao i u doktorskoj tezi, ni kod njih nije pronađena statistički značajna razlika u distribuciji polimorfizama, ali je 12-mesečno i 24-mesečno praćenje bilo najbolje kod bolesnika koji su II homozigoti. Suprotno od njihovog istraživanja, kod bolesnika na hemodijalizi u KBC „Zvezdara“ najlošije 5-godišnje i 10-godišnje preživljavanje primarnih AVF je bilo upravo u grupi II homozigota, dok je 12-mesečno preživljavanje bilo gotovo jednako kod svih polimorfizama. Ipak, potpuno poređenje istraživanja dr Jankovića i istraživanja Nemačkih naučnika nije moguće obzirom da je njihovo ispitivanje bilo prospektivno, a ne retrospektivno. Slično rezultatima prezentovanih doktorskom disertacijom gde je pokazano da prisustvo D alela ima zaštitnu ulogu na preživljavanje primarnih AVF, rad *Moona i sar.* je praćenjem 58-mesečnog preživljavanja primarnih AVF kod 155 bolesnika, potvrdio da AVF kod bolesnika koji su DD homozigoti imaju statistički značajno bolje preživljavanje u odnosu na one koji su II homozigoti kao i heterozigoti. Kada se razmatra polimorfizam u genu za matriks-metaloproteinazu 3 (6A/5A) u studiji *Lina i sar.* sa preko 500 hemodijaliznih bolesnika, 6A/6A polimorfizam je bio značajno više zastupljen od preostala dva me u bolesnicima koji su imali trombozu AVF. Suprotno njihovom istraživanju, analiza

podataka u okviru ove doktorske teze je pokazala da AVF kod bolesnika koji imaju 6A alel, a pogotovu kod 6A/6A homozigota bolje preživljavaju, ali bez statističke značajnosti. Najveća razlika ova dva istraživanja je u broju bolesnika, ali i konceptu studije obzirom da su oni pratili samo pojavu tromboze, dok im dužina korištenja AVF nije bila cilj istraživanja. Drugih studija koje ispituju uticaj ovog polimorfizma na preživljavanje AVF nije bilo. U razmatranju uticaja G/T polimorfizma u genu za eNOS jedino do sada objavljeno ispitivanje je sprovedeno od strane *Leeja i sar.* u kome je retrospektivno ispitivan uticaj različitih polimorfizama u genu za eNOS i nijedan nije pokazao uticaj na pojavu tromboze AVF. Ipak, do sada ni jedan rad nije ispitivao uticaj G/T polimorfizma u genu za eNOS na preživljavanje AVF.

U trećem delu ispitivanja poređene su drugim podacima iz literaturne je bilo najteže obzirom na ne baš veliki broj studija koji se bavio uticajem serumskih koncentracija određenih markera endotelne disfunkcije na preživljavanje AVF. U 18-mesečnom praćenju prestanka funkcionisanja AVF prezentovanim u okviru ove doktorske disertacije, nije dokazan statistički značajan uticaj porasta serumske koncentracije ET1 na prestanak funkcionisanja primarne AVF, ali je pokazano da jedini ni porast ET1 1.88 puta povećava rizik za prestanak funkcionisanja primarne AVF. Iako bez statističke značajnosti, kao cut-off vrednost iznad koje raste rizik za prestanak funkcionisanja AVF označena je serumska vrednost ET1 od 0.230 pmol/L. Inače, *Wilkie i sar.* su još 1992. god. dokazali da bolesnici na hemodijalizi imaju značajno veće serumske koncentracije ET1 u odnosu na zdravu populaciju, ali da bolesnici sa AVF imaju veću koncentraciju nego oni sa CVK. Kasnije je ispitivanjem *Weissa i sar.* dokazano da u krvnim sudovima koji uestvuju u građi i vaskularnog pristupa, a kod kojih je došlo do prestanka funkcionisanja istog, postoji izraženo nakupljanje ET1 u neointimi sa širenjem ka subintimalnim slojevima što se ne vidi u uzorcima krvnih sudova zdravih volontera. U njihovoj grupi bolesnika sa prestankom funkcionisanja vaskularnog pristupa bilo je bolesnika sa AVF ali i sa AVG. Ispitivanje uticaja serumske koncentracije ET-1 na pojavu tromboze AVF do sada nije rađeno. Istraživanje dr Jankovića je pokazalo da se prosečna serumska koncentracija TGF-beta nije statistički značajno razlikovala između grupa bolesnika kod kojih je došlo/nije došlo do prestanka funkcionisanja primarne AVF nakon 18-mesečnog praćenja. Slične rezultate prezentovali su i *Stracke i sar.* koji su sa jedne strane dokazali da postoji pojačana ekspresija TGF-beta u neointimi i mediji uzoraka krvnih sudova ruku bolesnika čiji je vaskularni pristup prestao da funkcioniše u poređenju sa uzorcima krvnih sudova uremičara koji nisu imali stenozu i

zdravih volontera, ali su istovremeno merili i serumsku koncentraciju TGF-beta u pomenute tri grupe bolesnika i pronašli da nema statistički značajne razlike. Istraživanjem *Wanga i sar.* sprovedenom na miševima, dokazano je da blokiranje aktiviranja *Notch* gena sprečava formiranje neointimalne hiperplazije. Kako je aktivator *Notch* gena TGF-beta, može se zaključiti da ovaj citokin svojim uticajem na stvaranje neointimalne hiperplazije utiče i na prestanak funkcionisanja AVF. Iako posredno, u neskladu sa rezultatima dr Jankovića, su oni prezetnovani u studiji *Heinea i sar.* u kojoj je ispitivano preživljavanje AVF u zavisnosti od polimorfizma gena za TGF-beta u dva kodona. Na osnovu razlika u ovim polimorfizmima, 120 bolesnika je raspoređeno u tri grupe: visoki, srednji i niski proizvođači TGF-beta. Nakon trogodišnjeg praćenja statistički su najlošije preživljavale AVF u grupi bolesnika koji spadaju u visoke proizvođače TGF-beta. Slično *Strackeu i sar.* i japanska grupa autora na čelu sa *Ikegayaom* je dokazala pojačanu ekspresiju TGF-beta u uzorku stenotičnog dela krvnog suda kod 16 dijalzijskih bolesnika kod kojih je AVF prestala da funkcioniše u porećenju sa drugim delovima krvnog suda. U saglasiju sa njihovim su bili i rezultati *Weissa i sar.* koji su, pored ET-1, dokazali i pojačanu ekspresiju TGF-beta u neointimi i mediji krvnih sudova njihovih bolesnika koji su doživeli trombozu AVF u porećenju sa zdravim volonterima.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. Jankovic A, Damjanovic T, Djuric Z, Marinkovic J, Schlieper G, Djuric P, Tosic Dragovic J, Bulatovic A, Mitrovic M, Popovic J, Floege J, Dimkovic N. Calcification in arteriovenous fistula blood vessels may predict arteriovenous fistula failure: a 5-year follow-up study. *International Urology and Nephrology*; 49(5):881-887. doi: 10.1007/s11255-017-1515-0; epub 2017 jan 25
2. Jankovic A, Damjanovic T, Djuric Z, Marinkovic J, Schlieper G, Djuric P, Tosic Dragovic J, Popovic J, Floege J, Dimkovic N. Impact of vascular calcifications on arteriovenous fistula survival in hemodialysis patients: a five-year follow-up. *Nephron (Clinical Practice)* 129(4):247-52. doi: 10.1159/000380823; epub 2015 mar 21
3. Jankovic A, Donfrid B, Adam J, Ilic M, Djuric Z, Damjanovic T, Popovic J, Popovic G, Radojicic Z, Dimkovic N. Arteriovenous fistula aneurysm in patients on regular hemodialysis: prevalence and risk factors. *Nephron Clinical Practice*. 124(1-2):94-8. doi: 10.1159/000355548; epub 2013 Oct 25



## **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Uticaj različitih faktora na preživljavanje arteriovenskih fistula kod bolesnika na hemodijalizi“ dr Aleksandra Jankovića, predstavlja rad koji je dao originalni naučni doprinos razumevanju faktora koji mogu dovesti do prestanka funkcionisanja arteriovenske fistule. Rad je obuhvatio nekoliko značajnih faktora koji mogu imati uticaj na preživljavanje arteriovenskih fistula, a to su: vaskularne kalcifikacije, polimorfizam određenih gena koji učestvuju u funkciji endotela i pojedine markere endotelne disfunkcije koji su učesnici procesa neointimalne hiperplazije, a koji je u osnovi prestanka funkcionisanja AVF. Kvalitet rada se, pored raznolikosti ispitivanih faktora, ogleda i u dužini proučavanja preživljavanja AVF. Obzirom da bez funkcionalne arteriovenske fistule nema kvalitetne dijalize, iznalaženje faktora rizika koji skraćuju vek AVF ima veliki klinički značaj te su rezultati ove teze široko primenljivi. Posebno se izdvaja rezultat kojim je dokazano da prisustvo kalcifikacija u krvnim sudovima regije AVF značajno povećava rizik za prestanak funkcionisanja AVF. Ovako dostupnom i metodom koja je izvodljiva u svakom centru za dijalizu, dobija se značajan klinički podatak o tome koji su to bolesnici sa povišenim rizikom i kakve preventivno-terapijske mere treba preduzeti.

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.

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

U Beogradu, 13.07.2017.

lanovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Višnja Ležai

Prof. dr Nada Dimkovi

---

---

Prof. dr Nenad Ilijevski

---

Prof. dr Radojica Stoli

---