

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.03.2017. godine, broj 5940/09, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Odre ivanje biomehani kih, anatomskih i patomorfoloških parametara koji uti u na snagu aneurizmatskog zida i njihova uloga u proceni rizika od rupture aneurizme abdominalne aorte“**

kandidata Ass dr Igora Kon ara, zaposlenogu Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Klini kog Centra Srbije.

Mentor je Prof dr Lazar Davidovi a komentor prof dr Nenad Filipovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademik prof. dr or e Radak, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dušan Kostić , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Slobodan Cvetković , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Akademik prof. dr Dejan Popović , Elektrotehni ki fakultet
5. Prof. dr Vladan Popović , profesor Medincinskog fakulteta u Novom Sadu

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

## IZVEŠTAJ

### A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Igora Kon ara napisana je na ukupno 130 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 21 tabela,11 grafikona i 28 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je opisan istorijat dijagnoze i le enja aneurizme abdominalne aorte odnosno u vezi sa procenom rizika od njene ruptуре. Objašnjena je anatomija i histologija aorte, njena uloga u

cirkulatornom sistemu kao i patofiziologija aneurizmske bolesti odnosno opisane metode njenog le enja. Poseban osvrt je posve en na inu odlu ivanja o invazivnom le enju aneurizme abdominalne aorte i odnosu rizika od operacije i rupture. Tako e navedeni su osnovni pojmovi biomehanike aneurizmske bolesti te na ini njihovog merenja kako u eksperimentalnim uslovima tako i u klini koj praksi.

**Ciljevi rada** su precizno definisani a odnose se na ispitivanje svih, ili bar ve eg dela, parametara koji u estvuju u procesu nastanka ruptur aneurizme abdominalne aorte. Ispitivan je uticaj biomehani kih (razli ite vrste napona u zidu), odnosno morfoloških (dijametar i zapremina aneurizme, dijametar i zapremina intraluminalnog tromba) parametara kao i vrednosti snage zida i serumske koncentracije matriksne metaloproteinaze 9 na nastanak ruptur aneurizme. Navedeni parametri su pore eni izme u grupe elektivnih, asimptomatskih, i rupturiranih aneurizmi abdominalne aorte.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji koja je sprovedena u Klinici za vaskularnu i endovaskularnih hirurgiju Klini kog centra Srbije. Detaljno je opisan proces prikupljanja podataka i metode ispitivanja i merenja morfoloških, biomehani kih karakteristika, odnosno procedura uzimanja, pripreme i analiziranja tkiva aneurizmske kese. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Eti kog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uklju enja u studiju.

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.

**Zaklju ci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Koriš ena **literatura** sadži spisak od 224 reference.

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

Ovim istraživanjem ispitivani su bolesnici sa asimptomatskom odnosno simptomatskom i rupturiranom aneurizmom abdominalne aorte. Ispitivanjem su obuhva ene sve tri komponente procesa nastanka ruptur: napon koji deluje na zid aneurizme, snaga zida i biohemijska aktivnost.

Kroz ispitivanje napona u zidu zabeležene su i morfološke odnosno anatomske karakteristike koje bi mogle imati udeo u procesu nastanka rupture, odnosno uticati na povećanje napona i na veću sklonost aneurizme ka fatalnoj komplikaciji. Ispitivane morfološke i anatomske karakteristike su se odnosile na angulacije kao znak asimetrije geometrije, na suprarenalnom i infrarenalnom delu aorte i ilijaknim arterijama, odnos dijametra aorte iznad aneurizmatškog proširenja sa dijametrom ilijaknih krvnih sudova obe strane zajedno. Tako su određene karakteristike intraluminalnog tromba kao što je zapremina (apsolutna i relativna), orijentacija i odnos sa mestom najvećeg napona. Od biomehaničkih parametara kao značajan prediktor nastanka rupture se pokazao najveći napon u zidu („peak wall stress“) odnosno dijametar ekvivalentan rupturi („rupture risk equivalent diameter“), dok su se kao morfološki prediktori rupture, uz najveći i prethodni koji je jedini do sada usvojeni faktor, zapremina aneurizme i relativna zapremina intraluminalnog tromba. Ovi parametri korišćeni su i u kreiranju logističkih modela koji su pokazali značajan prediktivni kapacitet.

Karakteristike zida aneurizmatške kese su ispitivane „bubble inflation“ testom koji podrazumeva inflaciju tkivnog uzorka pritiskom rastvora u fiziološkim uslovima (37°C u Krebs-Ringerovom rastvoru). Povećanjem i kontinuiranim povećanjem pritiska u sistemu tkivo je izlagano maksimalnom pritisku nakon čega je dolazilo do njegove trajne deformacije što je zabaleženo kamerom te je vrednost pritiska u momentu trajne deformacije smatrana snagom tkiva. Ovaj parametar snage tkiva je analiziran prema demografskim karakteristikama bolesnika, najvećem dijametru aneurizme odnosno prema njenom ishodu (asimptomatska ili ne). Jedini parametar koji je pokazao uticaj na snagu zida bila je debljina intraluminalnog tromba kako apsolutna tako i relativna debljina.

Biohemijska, proteolitička, aktivnost u serumu je merena koncentracijom enzima MMP9 u uzorku krvi uzimanom pre operacije i pre uzimanja tkiva a nakon u inženjerskog MSCT pregleda. Ova aktivnost je poređena sa demografskim karakteristikama odnosno anatomskim i morfološkim osobinama aneurizme uključujući i vrednosti najvećeg napona. Nije pokazana statistički značajna korelacija ovog parametra sa nastankom rupture.

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

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju na značajnu polu u leženju aneurizme abdominalne aorte. Uestalost ženskog pola bila je veća među pacijentima operisanim zbog simptomatske ili rupturirane aneurizme, nego među asimptomatskim pacijentima. Ono što umanjuje vrednost ovog rezultata jeste činjenica da je prosečni dijametar aneurizme bio značajno veći kod osoba ženskog pola dok je sa druge strane broj ispitanica bio mali što otežava adekvatnu statističku analizu. Ipak razlikovanjem dijametra za procenu rizika od rupture pomoću Youdenovog indeksa pokazalo je da kod osoba ženskog pola aneurizma rupturira na manjoj vrednosti dijametra u odnosu na muškarce (kod žena na

65.5mm, kod muškaraca na 68,45mm). Obzirom da i druge publikacije govore u prilog tome da je rizik od rupture kod ženskog pola veći, možemo reći indirektno da je i ova studija to potvrdila. Kohnert i saradnici su to objasnili različitim mehaničkim karakteristikama aneurizmatičkog tkiva odnosno ILT osoba ženskog pola.

Nažalost zbog velikog broja pušača među ispitanicima ovo istraživanje nije moglo dati odgovore u vezi ovog važnog faktora rizika. Brojne predhodne studije su pokazale korelaciju između konzumiranja duvana i nastanka aneurizme, njene progresije i konačno rupturu. Iako se zna da je ustalost ove loše navike u našoj populaciji velika iznenađujuće ipak ovako veliki procenat pušača među ispitanicima.

Prediktivna sposobnost prenika aneurizme dobijena u ovom istraživanju je iznosila 73% što i donekle može objasniti podatke iz literature koji navode da samo dijametar nije dovoljno precizan prediktor. Logističkom regresijom u ovom istraživanju se došlo do rezultata koji pokazuju da su neki od parametara nezavisni od najvećeg dijametra u proceni rizika od rupture. Aktuelna literatura je u saglasnosti sa ovim rezultatima. Brojne observacione studije kao i dve meta analize pokazale su da biomehanički parametri mogu imati bolju procenu rizika od rupture (Indrakusuma, Doyle, Gasser, Vorp). U ovoj disertaciji je na zanimljiv način u logističkim modelima kombinovan prenik sa biomehaničkim i morfološkim parametrima i na taj način praktično korigovana ili unapređena prediktivna moć najvećeg prenika aneurizme.

Znatno bolju predstavu o veličini aneurizme možemo dobiti merenjem njene celokupne zapremine. Ovaj parametar se sve češće pominje u literaturi. Gasser i saradnici su pokazali da sam rast aneurizmatičke kese ne mora biti najveći u nivou najvećeg prenika već može zahvatati različite segmente aneurizmatičke kese. Merenje porasta zapremine između dva pregleda takođe može biti od značaja ali je, kako je i autor sugerisao u diskusiji, mogućnost greške povećana ukoliko se za merenje zapremine koriste različite metode odnosno krajnje tačke. Time se posledično menja i vrednost zapremine. Kako u ovom istraživanju nije rađeno praćenje istih bolesnika ovaj nedostatak nije došao do izražaja u tolikoj meri. Za razliku od biomehaničkih merenja zapremina aneurizme se izražava znatno lakše i nije potrebno znanje iz biomehanike jer je ova metoda potencijalno lakše primenljiva u hirurškoj praksi. U aktuelnoj literaturi nema podataka o direktnom odnosu zapremine i rizika od rupture iako se u brojnim pominje odnos zapremine i porasta aneurizme.

U priloženoj disertaciji autor je pokušao da kombinuje zapreminu aneurizme i njen najveći prenik te koristeći logistički model pokazao da kombinacija ova dva parametra ima znatno bolju prediktivnu vrednost u poređenju sa samim prenikom. Ovo je jedinstveni model u aktuelnoj literaturi koji kombinuje dva parametra koja se relativno jednostavno mogu meriti u kliničkoj praksi jer je i lako primenljiv te bi mogao doprineti boljoj proceni rizika od rupture.

Intraluminalni tromb je struktura od velikog značaja kada je u pitanju aneurizmatička bolest. Ovom disertacijom obrađene su i neke osnovne karakteristike intraluminalnog tromba odnosno njegov uticaj na nastanak ruptur aneurizme abdominalne aorte. Malo je objavljenih literaturnih podataka o značaju intraluminalnog tromba a rezultati su uglavnom kontradiktorni. U dosadašnjim publikacijama ova struktura je najčešće izražavana kroz svoju debljinu odnosno prečnik. Ova disertacija po prvi put u dosadašnjoj literaturi pruža jednu novu karakteristiku koja je realnija i preciznija na in situ prikazuje količinu intraluminalnog tromba u jednoj aneurizmi. Najpre je merena njegova zapremina koja je zatim izražavana i na relativan način, kao procenat od ukupne zapremine aneurizme. Ova relativizacija zapremine je svakako za pohvalu obzirom da standardizuje prikazivanje količine stvarnog intraluminalnog tromba. Samim tim dobijen je interesantan podatak da se količina tromba povećava sa povećanjem prečnika. Svakako bi ovaj mehanizam mogao bar jednim delom objasniti i nastanak ruptur sa porastom dijametra. Dodavanjem ovog parametra u predhodno napravljeni logistički model unapređena je predikciona vrednost predhodno napravljenog modela koji koristi prečnik i zapreminu aneurizme što je jedinstveni rezultat u dostupnoj literaturi. Uz to debljina intraluminalnog tromba je značajno uticala na izmerenu snagu tkiva što su već pokazali i neki drugi autori.

Kada su u pitanju biomehanička ispitivanja pored određivanja najvećeg napona (PWS), indeksa rizika od ruptur (RRI) i dijametra ekvivalentnog riziku od ruptur (RRED), određivani su i drugi parametri.

Još jedna studija pratila je vrednosti napona na određenim lokacijama u aneurizmi. Li i saradnici su pokazali da je vrednost napona u zoni "ramena" aneurizme od značaja i bio je značajno veći kod aneurizmi koje su brže rasle (30 bolesnika) u poređenju sa aneurizmama koje su sporije rasle (14 bolesnika).

Ova disertacija je imala nedostatak kao i brojne predhodne studije koje su se bavile ovom problematikom. Naime, prečnik simptomatskih odnosno rupturiranih aneurizmi je bio značajno veći nego u grupi asimptomatskih, što može biti doprinosi faktor rezultatima. Truijers i saradnici su ovaj nedostatak izbegli upoređujući i samo aneurizme sličnog dijametra. U njihovom ispitivanju značajna razlika je dobijena samo između rupturiranih i asimptomatskih aneurizmi, nakon što su isključili ili simptomatske. I drugi autori (Fillinger, Raghavan, Gasser, Maier) su poredili grupe pacijenata sa sličnim dijametrom aneurizme i tri od četiri studije su pokazale značajnu razliku u vrednosti najvećeg napona kod rupturiranih aneurizmi. Erhart i saradnici su merili najveći napon kod rupturiranih aneurizmi kod kojih je bio dostupan MSCT i pre nego su rupturirale. Poredeći ove vrednosti sa grupom asimptomatskih aneurizmi sličnog dijametra nisu dobili značajnu razliku. Autor ove disertacije je univarijantnom a zatim i multivarijantnom analizom uspeo da pokaže nezavisnost najvećeg napona, zapremine aneurizme i relativne zapremine intraluminalnog tromba u uticaju na proces nastanka ruptur.

Za ispitivanje snage i drugih karakteristika tkiva u dosadašnjoj literaturi korišćene su metode rastezanja u jednom ili u dva pravca („uniaxial stretching“ odnosno „biaxial stretching“) od strane grupe Vorp i saradnici kao i Van de Geest i saradnici odnosno Doyle i saradnici. Međutim prilikom ovih testiranja sile ne odgovaraju trodimenzionalnim silama kojima su tkiva aneurizme izložena u složenom sistemu kakav je AAA o čemu su govorili i sami autori navedenih publikacija. Kao potencijalno unapređeno objavljen je metod izlaganja tkiva inflaciji, silama koje deluju na celovitu površinu tkivnog uzorka. Marra i saradnici su ovaj metod prijavili na svinjskim aortama, a u ovoj disertaciji prvi put je korišćena ova metoda za ispitivanje humanih tkiva. Osim snage tkiva računat je Youngov modul elastičnosti koji nije bio u korelaciji sa rizikom od rupture, kao ni sa snagom tkiva što takođe nije zabeleženo u literaturi. Rezultati su pokazali da je snaga tkiva značajno manja kod rupturiranih odnosno simptomatskih aneurizmi u odnosu na asimptomatske. Osim debljina ILT, sve druge demografske, anatomske, morfološke kao ni biomehanske karakteristike nisu uticale na snagu zida.

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

Koncar I, Nikolic D, Milosevic Z, Ilic N, Dragas M, Sladojevic M, Markovic M, Filipovic N, Davidovic L **Morphological and biomechanical features in abdominal aortic aneurysm with long and short neck – case control study in 64 abdominal aortic aneurysms** Ann Vasc Surg (2017):

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

Doktorska disertacija „Određivanje parametara koji utiču na snagu aneurizmatškog zida i njihova uloga u proceni rizika od rupture aneurizme abdominalne aorte“ dr Igora Koncara, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju nastanka rupture aneurizme abdominalne aorte i uticaju različitih faktora koji učestvuju u procesu nastanka ove komplikacije. Osnovnim statističkim analizama a zatim i kreiranjem logističkih modela dobijen je način za precizniju procenu rizika od rupture aneurizme abdominalne aorte uz pomoć dijametra i zapremine aneurizme kao i relativne zapremine intraluminalnog tromba – parametrima koji se relativno lako mogu odrediti bez dopunske edukacije i uz pomoć standardnih kompjuterskih programa. Takođe pokazana je i vrednost biomehanskih parametara kao što je najveći napon u proceni rizika od rupture.

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 imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Igora Kon ara i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 07.07.2017.

lanovi Komisije:

Mentor:

Akademik Prof. dr or e RadakProf Dr Lazar Davidovi

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Prof. dr Dušan Kostić

Komentor

\_\_\_\_\_

Prof dr Nenad Filipović

Prof dr Slobodan Cvetković

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Akademik prof dr Dejan Popović

\_\_\_\_\_

Prof Dr Vladan Popović

\_\_\_\_\_