

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15. 03. 2018. godine, broj 5940/NV, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Analiza patomorfoloških, patofizioloških i kliničkih karakteristika stenozantno-okluzivne i aneurizmatičke bolesti infrarenalnog dijela aorte“**

kandidata **dr Novaka Vasića, Mr sci. med, vaskularnog hirurga**, zaposlenog u Klinici za vaskularnu hirurgiju, Univerzitetskog kliničkog centra Banja Luka.

Mentor je Prof. dr Živan Maksimović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

Prof. dr Lazar Davidović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Dušan Kostić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,

Puk. Prof. dr Aleksandar Tomić, profesor Medicinskog fakulteta VMA, Beograd.

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 Novaka Vasića je napisana na ukupno 174 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, radna hipoteza, cilj rada, metodologija istraživanja, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 63 tabele, 55 grafikona i 48 slika (od kojih su 11 originalne). Doktorska disertacija sadrži rezime (sažetak) na srpskom i

abstract na engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

**Uvod** je napisan na 49 strana. U ovom poglavlju je definisan pojam aneurizmske bolesti (ANBA) i stenozantno okluzivne bolesti (SOBA) infrarenalnog segmenta abdominae aorte. Izneseno su sažete istorijske činjenice o ovim oboljenjima i terapijskim trendovima kao i prikaz savremenih vodiča i bazičnih dijagnostičko-terapijskih stavova. Takođe, prikazane su osnove anatomije, histološke gradje, hemodinamike i epidemiologije ANBA i SOBA. Prikazana su i bazična saznanja o riziko faktorima, etiologiji, patofiziologiji ateroskleroze sa prikazom biohemijskih agenasa koji determinišu stenozantno okluzivnu i aneurizmsku bolest aorte. Posebno je prikazana klinička slika, dijagnostičke procedure i lečenje bolesnika sa ANBA i SOBA.

**Radna hipoteza** je napisana na jednoj stranici i iznosi pretpostavku da SOBA nastaje zbog aterosklerotskih, degenerativnih i inflamatornih promjena u zidu krvnog suda a da su kod aneurizmske bolesti prisutne patomorfološke promjene zida aorte i promene u koncentracijama metaloproteinaza u zidu aorte.

**Cilj rada** je bio da se uporede imunohistohemijski, patomorfološki i laboratorijski parametri, kliničke slike i načina lečenja kod ANBA i SOBA kao i ispitivanje uticaja metaloproteinaza tip 2 (MMP-2) i tip 9 (MMP-9) i njihovih tkivnih inhibitora na nastanak aneurizmske bolesti infrarenalne aorte, odnosno uticaj povišenih vrednosti inflamatornih markera za nastanak SOBA

**Metodologija istraživanja** (11 strana) definiše istraživanja ANBA i SOBA kroz dve studije: retrospektivna (72 bolesnika sa ANBA i 59 bolesnika sa SOBA) i prospektivna (30 bolesnika sa ANBA i 30 bolesnika sa SOBA). Sva ispitivanja su sprovedena u UKC Banja Luka (Klinika za vaskularnu hirurgiju ) u periodu od 3 godine (1. 4. 2010 - 1. 4. 2013). *Retrospektivna studija* je obuhvatala ispitivanje demografskih karakteristika (pol, životna dob, anamneza, glavne tegobe: bolovi, klaudikacije, ishemijski bolovi, trofičke promene), kliničkog nalaza (pulsni status, dopler indeksi, dupleks sken aorte, angiografija), laboratorijskog nalaza (lipidi, holesteroli), štetnih navika (alkoholizam, način ishrane, pasivan način življenja), riziko faktora (pušenje, hipertenzija, lipidni status), pratećeg komorbiditeta (diabetes mellitus, hronična opstruktivna bolest pluća, hronična renalna insuficijencija, cerebrovaskularna bolest, koronarna bolest) bolesnika sa SOBA i bolesnika sa ANBA. *Prospektivna studija* je sprovedena kod dve grupe po 30 bolesnika sa ANBA i SOBA gde su praćeni klinički (distribucija bolesnika po polu, životnoj dobi, kliničkoj slici, pulsnom statusu, dopler indeksima, kolor dupleks skenu aorte, angiografskom nalazu, diabetes mellitusu, hipertenziji, hiperlipidemiji, pušenju, alkoholizmu, sesilnom načinu života, hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća, hroničnoj renalnoj insuficijenciji, koronarnoj bolesti, cerebrovaskularnim bolestima i vrsti operativnog zbrinjavanja), laboratorijski parametri (holesterol, lipidi, trigliceridi, C- reaktivni protein, fibrinogen, homocistein i alfa 1 antitripsin), kao i histološki (intraoperativno uzeti isecci resecirane aorte koji su fiksirani i bojani hematoksilin eozinom) i imunohistohemijski nalazi (koncentracija MMP-9, MMP-2, tkivnih inhibitora) u isečcima resecirane aorte. *Statistička obrada* je izvršena standardnim

metodama (tabele, grafikoni) u biomedicinskim istraživanjima a signifikantnost je procenjivana testovima za parametarske (t test) i neparametarske (Hi- kvadrat test) podatke.

**Rezultati** su detaljno opisani i jasno predstavljeni na 61 strani. Pored teksta iznesene su 64 tabele, 55 grafikona i 11 originalnih fotografija.

**Diskusija** je napisana na 22 stranice gde su originalni rezultati predložene doktorske disertacije sistematski i jasno upoređeni sa publikacijama drugih autora.

**Zaključci** prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada i diskusije.

**Literatura** sadrži spisak od 200 referenci.

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

**Retrospektivnom studijom** je pokazano da se ANBA najčešće ispoljava u osmoj (41,7%) i sedmoj (36,1%) deceniji života, a da SOBA postaje manifestna najčešće u šestoj (49,2%) i sedmoj (33,9%) deceniji i te razlike u distribuciji su značajne. Prosečna starost ANBA bolesnika je 66,78 godina a SOBA iznosila je 62,14 godina (visoko značajne razlike). Oba oboljenja se značajno češće javljaju kod muškog nego kod ženskog pola. Odnos M:Ž (ANBA) iznosi 5,5:1 do 4,5:1 (SOBA) ali razlike između ispitivanih grupa nisu značajne. Bolesnici sa ANBA su imali tupe bolove u trbuhu i leđima (55,6%) ili su bili asimptomatski (44,4%) dok su bolesnici sa SOBA imali klaudikacije (44,1%), trofičke promene (35,6%) i bol u miru (20,3%). Postojala je i značajna razlika u pulsnom statusu femoralnih arterija: ANBA (100% palpabilne) i SOBA (30,5% palpabilne) sa podudarnim nalazom doppler indeksa. Dijagnoza bolesti infrarenalne aorte je potvrđena CDS UZ (ANBA) i aortografijom (SOBA). Diabetes mellitus je značajno češće prisutan kod SOBA (28,8%) nego kod ANBA (12,5%). Hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, ukupni holesterol, LDL holesterol, trigliceridi, pasivno življenje i neurednost ishrane su u značajnom procentu prisutni u obe ispitivane grupe a razlike po grupama nisu statistički značajne. Zloupotreba alkohola je značajno češće detektovana kod SOBA (35,6%) nego kod ANBA (12,5%). CRP je otkriven u većoj (74,05 mg/L) koncentraciji kod SOBA nego kod ANBA (13,3 mg/L). Cerebrovaskularna bolest i hronična bubrežna insuficijencija nisu učestalo otkrivene u ispitivanim grupama. Koronarna bolest je značajno učestalija (65,2%) u ANBA nego kod SOBA (47,5%). ANBA je najčešće lečena resekcijom aneurizme i interpozicijom grafta (55,6%) i aortoilijačom rekonstrukcijom (43,1%), a SOBA je rešavana aorto-bifemoralnom (100%) rekonstrukcijom. U neposrednom

postoperativnom toku mortlitet je nešto veći u ANBA (4,2%) nego u SOBA (1,7%) ali razlike nisu bile statistički signifikantne.

**Prospektivnom studijom** je dokazano da se obe bolesti učestalije javljaju kod muškaraca (86,7% ANBA; 66,7% SOBA) nego kod žena ali razlike po grupama nisu značajne. Iako su bolesnici sa SOBA bili stariji (prosečno 67,7 godina) nego ANBA (65,8 godina) razlike po grupama nisu dostigle statističku značajnost. Glavne tegobe ispitanika su kod SOBA grupe najčešće bile klaudikacije (60%) i trofičke promene (36,7%) a ANBA bolesnici su najčešće bili asimptomatični (44,1%) ili su imali tupe bolove u trbuhu i leđima (44,1%). Jedan od femoralnih pulseva je bio značajno češće palpabilan kod ANBA (96,7%) nego kod SOBA (40%). Dijagnoza oboljenja završnog segmenta aorte je potvrđivana dopler indeksima i angiografijom (SOBA) i CDS ultrazvučnom pregledom (ANBA). Većina bolesnika sa SOBA (63,89%) su bili pušači za razliku ANBA (36,11%) grupe i ta razlika je bila značajna. Nisu otkrivene značajne razlike po grupama u vrednostima lipida, holesterola, LDL, HDL i triglicerida. Diabetes mellitus, hipertenzija, alkoholizam, redovnost ishrane, pasivnost življenja, hronična renalna insuficijencija i cerebrovaskularna bolest su bile približne distribucije tj. nisu nađene statistički značajne razlike u ispitivanim grupama. Međutim, treba istaći da su osnovni faktori rizika (pušenje, hipertenzija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija) bili povišeni u obe grupe. Hronična opstruktivna bolest pluća je bila značajno učestalija kod SOBA (70,59%) nego kod ANBA (29,41%). Koronarna bolest je značajno češće otkrivena kod ANBA (73,3%) nego kod SOBA (26,67%). CRP je značajno više koncentracije u SOBA (32,12 mg/L) nego u ANBA (10,62 mg/L). Alfa 1-antitripsin je značajno niže prosečne koncentracije u ANBA (1,53 g/L) nego u SOBA (1,74 g/L). MMP-2 je imunohistohemijski značajno češće otkrivena u isečcima aorte od ANBA (96,7%) nego u isečcima od SOBA (76,7%) bolesnika. Nisu nađene značajne razlike u koncentraciji MMP-9, TIMP-1 i TIMP-2 u tkivu aorti obolelih od ANBA i SOBA. Iznesene su fotografije patohistološkog nalaza ekstracelularnih lipda, kristala holesterola i kalcifikata ali nisu detektovane razlike u koncentraciji po ispitivanim grupama. Utvrđene su visoko značajne razlike u pato-histološkom nalazu tromboze aorte kod ANBA (96,7%) nego kod SOBA (56,7%). Nisu detektovane značajne razlike u patohistološkom nalazu ulceracije endotela. Pokazano je da se MMP-9 nalazi u sva tri sloja isječaka abdominalne aorte kod bolesnika sa ANBA dok se kod bolesnika sa SOBA MMP-9 dominantno nalaze u t. mediji i t. adventiciji aorte i ta razlika u distribuciji zida aorte je značajna<sup>200</sup>. Kako nije bilo značajne razlike u neposrednim hirurškim rezultatima prospektivne studije to su prikazani neposredni (do mesec

dana) kumulativni rezultati lečenja bolesnika sa ANBA i SOBA oboljenjima. Izlečenje je postignuto kod 94,12% ANBA i 80,90% SOBA grupe. Komplikacije su se desile kod 12 bolesnika obe grupe (tromboza jednog ili oba kraka grafta) što je zahtevalo re-operacije (trombektomija, ponovni bypass). Kod 3 bolesnika (3,37%) SOBA grupe lečenje se završilo amputacijom ekstremiteta. Ukupni mortalitet (ANBA + SOBA) je iznosio 4,19% (3 ANBA bolesnika + 5 SOBA bolesnika).

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

Demografski podaci dobijeni retrospektivnom i prospektivnom studijom o ANBA i SOBA bolesnicima su u značajnoj meri podudarni sa nalazima drugih, kompetentnih autora. Tako, nalaz o značajnoj učestalosti muškog pola u obe grupe ispitanika se nalazi kod većine istraživača (Lederle i sar, Rango i sar, Davidović L. 2015). Međutim, poljski autori (Mikolajczyk-Stecyna J, 2013) navode veću učestalost muškog pola kod ANBA nego kod SOBA što nije potvrdila predmetna studija. Manja učestalost ženskog pola kod ANBA i SOBA može biti posledica zaštitne uloge estrogena (Grootenboer N i sar.2009, Nordon IM i sar 2011, Gilum RF i sar 2013). Pomenute studije, takođe, iznose podudarne rezultate i sa distribucijom bolesnika po životnoj dobi ANBA i SOBA grupe. Nešto starija prosečna starost bolesnika sa SOBA je posledica oštine kliničke slike u ispitivanim grupama. Naime, ova disertacija je pokazala da se glavne tegobe ispitivanih grupa značajno razlikuju pa čak i da većina ANBA bolesnika mogu biti asimptomatski gde se dijagnoza slučajno postavlja EHO ultrazvučnim pregledom (Agarwal S, 2011) za razliku od SOBA gde su tegobe jake klaudikacije i bolne ishemije pa i trofičke promene. Osnovni faktori rizika (pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija) aterosklerotskih komplikacija su detektovane u visokom procentu i ANBA i SOBA bolesnika kako referišu većina autora (Lee J 2011, Zong\_Zhvang Li 2012, Golldge J 2006, Maksimović Ž 2005) a malo je podataka u literaturi o komparaciji faktora rizika i komorbiditeta kod bolesnika sa stenozantno okluzivnom bolesti i aneurizmatском bolesti. Odavno je poznato da se Mb. Leriche manifestuje inflamatornim aterosklerotskim poremećajima (Parry DJ, 2010) što potvrđuju laboratorijska istraživanja ove disertacije (CRP). Rezultati predmetne disertacije su pokazali da inicijalno i SOBA i ANBA imaju patogenetske mehanizme aterosklerotske lezije (detektivani inflamatorni agensi), a da se tek kasnije u grupi ANBA pojavom deficita alfa 1- antitripsina i, naročito, povišene koncentracije MMP-2 i posebne distribucije MMP-9 u zidu aorte, nastupa dilatacija

(aneurizmatična lezija) sklona trombozi (Keeling WB et al 2005, McMillan WD et al 1997, Davis et al 1998, Vasić i sar 2017). Autor nije dokazao značaj homocisteina u nastanku bolesti završnog segmenta aorte (Mc Cully KS 1969). Hirurško lečenje ANBA se postiže parcijalnom resekcijom aneurizme i interpozicijom grafta ili aortobilijakalnom rekonstrukcijom a retko aorto – bifemoralnim rekonstrukcijom dok se SOBA bolesnici najčešće leče aortobifemoralnom rekonstrukcijom. Dobijeni rezultati lečenja sa prikazom komplikacija su komparabilni sa velikim studijama (Hallet JW 1997, Weber C i sar 2011; Ballota E i sar 2012, Davidović L 2004).

Autor je ovim radom izneo demografske osobine, uticaj faktora rizika i komorbiditeta kod bolesnika sa ANBA i SOBA i dokazao je postojanje različitih kliničkih manifestacija kao i različitih dijagnostičko terapijskih postupaka ANBA i SOBA bolesnika. Takođe, pokazano je da se SOBA dominantno ponaša kao progresivno aterosklerotsko oboljenje dok se ANBA pod dejstvom MMP-2 i MMP-9 ponaša drugačije (dilatacija sa intravaskularnom trombozom). Na taj način značajno detaljnije je data komparacija ovih oboljenja u odnosu na podatke iz literature (Shteinberg D i sar 2000).

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

Vasić N, Glumac S, Pejić S, Amidžić Lj, Tadić-Latinović Lj, Dožić B, Hinić S, Maksimović Ž. *Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors in abdominal aortic aneurysm and aortoiliac occlusive disease (Syndrome Leriche)* Folia biologica (Praha) 63, 209-216 (2017).

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

Doktorska disertacija „*Analiza patomorfoloških, patofizioloških i kliničkih karakteristika stenozantno-okluzivne i aneurizmatičke bolesti infrarenalnog dijela aorte*“ dr Novaka Vasića, predstavlja prvi rad na našem jeziku koji iznosi detaljne patomorfološke, imuno-histohemijske, patofiziološke, laboratorijske i kliničke komparacije aneurizmatičke i stenozantno okluzivne bolesti infrarenalnog segmenta abdominalne aorte.

Od posebnog praktičnog značaja su detektovane sličnosti i razlike demografskih karakteristika, kliničkih osobina i terapijskih pristupa ANBA i SOBA bolesnika.

Takođe, rad ima i bazični značaj jer delimično otkriva i pojašnjava različite aterosklerotske i druge mehanizme koji dovode do stenozе ili dilatacije aorte

Prezentovana doktorska disertacija je urađena saglasno modernim principima kliničkog i bazičnog istraživanja. Cilj rada je jasno definisan. Metodologija je bila moderna i sveobuhvatna kroz retrospektivnu (kliničku) i prospektivnu studiju (klinička, laboratorijska, patohistološka i imunohistohemijska ispitivanja). Rezultati su izneseni pregledno i statistički moderno i pouzdano obrađeni. Diskusija je korektno komparirana sa nalazima kompetentnih istraživača u svetu i kod nas pa su izvedeni odgovarajući zaključci.

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 „*Analiza patomorfoloških, patofizioloških i kliničkih karakteristika stenozantno-okluzivne i aneurizmatске bolesti infrarenalnog dijela aorte*“ dr Novaka Vasića, *mr sci. med, vaskularnog hirurga* i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 03. 04. 2018.g.

**Članovi Komisije:**

Prof. dr Lazar Davidović

\_\_\_\_\_

Prof. dr Dušan Kostić

\_\_\_\_\_

Puk. Prof. dr Aleksandar Tomić

\_\_\_\_\_

**Mentor:**

Prof. dr Živan Maksimović

\_\_\_\_\_