

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 07.03.2016. godine, broj 5940/3 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Klinički značaj prediktivnih faktora u nastanku i lečenju karotidne restenoze kod pacijenata nakon everzione endarterektomije”

kandidata mr.sci. med. dr Slobodana Tanaskovića, zaposlenog na Klinici za Vaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti “Dedinje” kao specijalista opšte hirurgije. Mentor je Akademik Prof. dr Goran Radak, a komentor Doc. Dr Petar Otašević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

- 1. Prof. Dr Lazar Davidović – Predsednik komisije.** Redovni profesor na katedri Hirurgije Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu, direktor Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hiruriju Kliničkog Centra Srbije.
- 2. Prof. Dr Predrag Milojević,** profesor na katedri Hirurgije Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu, na elniku Kardiohirurgije Instituta za kardiovaskularne bolesti «Dedinje», direktor Instituta za kardiovaskularne bolesti «Dedinje».
- 3. Doc. Dr Zoran Ranić,** docent na katedri Hirurgije Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Cirihu, Švajcarska.

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr. sci. med. Dr Slobodana Tanaskovića, je napisana na 116 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 20 slika, 30 grafikona i 68 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji i spisak skraćena imena korištenih u tekstu.

U **uvodu** je definisan značaj i uloga operacije karotidnih arterija u prevenciji moždanog udara kod pacijenata sa suženjem karotidnih arterija. Detaljno je opisana tehnika everzione karotidne endarterektomije kao zlatnog standarda za lečenje pacijenata sa karotidnom stenozom. Opisani su bazilni principi operativnog lečenja, indikacije za operaciju, dijagnostika i lečenje postoperativnih komplikacija.

Prikazan je značaj karotidne restenoze kao jedne od važnih komplikacija nakon everzione karotidne endarterektomije, dijagnostika i terapijske opcije lečenja iste. Kao modaliteti lečenja opisani su karotidna angioplastika i stenting i „redo“ operativno lečenje. Prikazani su rezultati ova dva modaliteta lečenja kao i njihova uporedna analiza i komparacija. Poseban deo ovog poglavlja opisuje povezanost visoko-osetljivog („high-sensitivity“) C-reaktivnog proteina i ateroskleroze. U ovom delu opisuje se da je identifikacija CRP-a hipersenzitivnim metodama (hs-CRP) postala standardna klinička i laboratorijska praksa u kardiologiji i neurologiji imajući u vidu da skorašnja istraživanja pokazuju snažnu povezanost između povišenog nivoa hs-CRP-a i kardioloških ishemičnih događaja nakon perkutane transluminalne koronarne angioplastike i kod pacijenata nakon moždanog udara. Ukazan je značaj hs-CRP-a na progresiju ateroskleroze raznih segmenata arterijskih stabala (karotidna, aortna, ilijska, arterija donjih ekstremiteta), ali takođe istaknuti problem da je malo raspoloživih podataka koji govore o povezanosti karotidne restenoze i serumske koncentracije hs-CRP i drugih proteina akutne faze inflamacije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju prediktivnih faktora u nastanku i u le enju karotidne restenoze. Primarni cilj bio je da se ispita uticaj prediktivnih inflamatornih parametara na nastanak karotidne restenoze nakon everziona endarterektomije. Ciljevi doktorske teze bili su da se ispita: a) uticaj preoperativno i neposredno post-operativno (48h) povišenih vrednosti sistemskih markera inflamacije („high sensitive“ C-reaktivni protein (hs-CRP), C3 komplement i fibrinogen), njihovih oscilacija i uticaj na nastanak karotidne restenoze nakon everziona endarterektomije, b) povezanost i uticaj inflamatorne komponente i strukture karotidnog plaka, dijagnostikovane modernom ultrazvučnom tehnologijom, na imunološki disbalans i nastanak restenoze unutrašnje karotidne arterije nakon everziona endarterektomije i c) kumulativni efekat inflamacije (karotidnog plaka i sistemskih markera inflamacije) na razvoj karotidne restenoze nakon everziona endarterektomije i uticaj statina i antitrombotične terapije na redukciju stepena restenoze kod takvih pacijenata.

Tako e, cilj je bio i da se ispitaju i uporedere rezultati perkutane angioplastike i ponovnog hirurškog le enja pacijenata sa karotidnom restenozom uz evaluaciju prediktivnih faktora koji mogu imati uticaja na kona ni ishod oba modaliteta le enja.

U poglavlju **Materijal i metode** opisano je da je prvi deo studije sproveden je u vidu retrospektivne analize prospektivno prikupljenih podataka na materijalu Klinike za Vaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ kojom je obuhva eno 300 pacijenata kojima je u injena everziona karotidna endarterektomija u periodu od 1.marta do 1. avgusta 2010. godine. Opisano je da je kod svih pacijenata analizirana je serumska koncentracija „high-sensitive“ C-reaktivnog proteina (hs-CRP), fibrinogena i C3 komplementa na dan operacije neposredno pre endarterektomije, 48 asova nakon endarterektomije, kao i na redovnim kontrolnim pregledima nakon 1 meseca, 6 meseci, godinu dana i dve godine.

Svim pacijentima pre operacije u injen i Collor Duplex Scann (CDS) vratnih arterija, a najnovijom tehnologijom analizirana je struktura karotidnog plaka i zastupljenost stepena

inflamacije. U indikativnim slučajevima uinjena je i multislajns CT angiografija (MSCT) radi detaljnije procene stepena stenozе i eventualno udruženih patoloških elongacija. Pacijenti su praeni naredne dve godine u intervalima od 1 meseca, 6 meseci, godinu dana i dve godine nakon endarterektomije. Karotidna restenoza smatrana je signifikantnom ukoliko je registrovana opstrukcija lumena >50%. Detaljno je opisana vrsta korišene statističke metodologije. Pored inflamatorne patogeneze nastanka restenoze karotidne arterije razmatrani su i svi drugi prediktorni faktori: hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, dijabetes, gojaznost, pol, životna dob, prethodna antitrombotična i statinska terapija, simptomi cerebralne ishemije, stepen stenozе, operativne karakteristike, prisustvo dijabetesa i svih drugih faktora rizika koji mogu imati uticaj na nastanak karotidne restenoze nakon endarterektomije.

U ovom poglavlju opisuje se i da drugi deo studije podrazumeva retrospektivnu analizu i komparaciju endovaskularnih i ponovnih hirurških procedura u injenih na Klinici za vaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti «Dedinje» kod pacijenata sa karotidnom restenozom u periodu od 2000-2012. godine. U tom periodu ukupno je uinjeno 293 perkutane angioplastike i 52 ponovnih hirurških procedura kod pacijenata sa karotidnom restenozom. Tako je svim pacijentima kontrolni CDS arterija vrata uinjena je 1 mesec, 6 meseci i godinu dana nakon intervencije, a nakon toga jednom godišnje. Analizirano je prisustvo postproceduralnog morbiditeta (tranzitorni ishemični atak, cerebrovaskularni insult, infarkt miokarda, hematoma postoperativne rane, postpunkcioni hematoma, povrede kranijalnih nerava, ponovna restenoza revascularizovanog segmenta) kao i neurološki i ukupni mortalitet. Period praenja iznosio je od 22-140 meseci. Kod svih pacijenata analizirana je prediktivna vrednost svih faktora rizika u odnosu na ishod nakon angioplastike i ponovnog hirurškog leenja.

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. Korišena **literatura** sadrži spisak od 112 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje pokazalo je da postoji pozitivna prediktivna vrednost faktora inflamacije uzetih neposredno pre i posle karotidne endarterektomije na nastanak karotidne restenoze tokom pra enja. Pacijenti koji su imali povišene vrednosti hs-CRP-a na dan operacije su imali povišeni rizik za nastanak rane karotidne restenoze nakon godinu dana kao i pacijenti koji su imali povišene vrednosti fibrinogena 48h nakon operacije. Tako e, pacijent koji ima pozitivan faktor nasle aipovišene vrednosti hs-CRP-a 48h nakon endarterektomije ima povišen rizik za pojavu restenoze tokom pra enja, (odds ratio = 4.492; p=0.003). Tokom pra enja od 2 godine došlo je do postepenog pada vrednosti svih zapaljenskih faktora, a jedino je vrednost fibrinogena nakon godinu dana imala zna ajan uticaj na nastanak karotidne restenoze. Tako e, ovo istraživanje analiziralo je sve druge faktore rizika za nastanak karotidne restenoze. Pacijenti koji posle operacije nisu uzimali aspirin su imali povišeni rizik za nastanak karotidne restenoze. Pokazalo se da je pol zna ajan, nezavisan prediktor nastanka restenoze pri emu žene imaju ve i rizik za nastanak restenoze nego muškarci (odds ratio = 0.351; p=0.030). Još jedno od važnih otkri a je i pozitivna prediktivna vrednost inflamacijskog skora. Naime, muškarci koji su uzimali aspirin i imali inflamacijski skor >2 (povišena 2 od 6 faktora inflamacije) imali su i ve i rizik za nastanak restenoze tokom pra enja u pore enju sa pacijentima koji su imali inflamacijski skor <2. Tako e, pacijenti koji imaju hipotireozu imali su i ve i rizik za nastanak karotidne restenoze.

Nau ni doprinos ovog istraživanja ogleda se i u otkri u Fišerove jedna ine za izra unavanje rizika od karotidne restenoze. Jednostavnom primenom vrednosti uzimanja/ne uzimanja aspirina nakon operacije i vrednosti fibrinogena 48h nakon operacije u Fišerovoj jedna ini, mogu e je izra unati da li e pacijent imati zna ajan rizik za nastanak rane karotidne restenoze unutar godinu dana ili ne e imati rizik za nastanak karotidne restenoze.

Što se ti e modaliteta le enja, ovim istraživanjem pokazano je da nema zna ajnih razlika u ishodu angioplastike i „redo“ operativnog le enja u svim posmatranim ishodima, osim u odnosu na pojavu post-proceduralnog moždanog udara i rekurentne restenoze sa boljim rezultatima karotidnog stentinga. Ipak pacijenti kod kojih je u injeno „redo“ operativno

le enje su bili teži bolesnici koji su imali ve u stopu preoperativnog infarkta miokarda, TIA-e i koronarne bolesti. Kada govorimo o prediktorima oba tipa le enja ovo istraživanje je pokazalo da pacijenti koji su imali prethodni tranzitorni ishemi ni atak imaju ve i rizik od nastanka postoperativnog moždanog udara nakon „redo“ operativnog le enja. Što se ti e karotidne angioplastike, pušenje, tip stenta i cerebralne protekcije imaju zna ajan uticaj na pojavu post-proceduralne TIA-e, dok postdilatacija ima zna ajan uticaj na pojavu post-proceduralnog moždanog udara. Ženski pol, pušenje i koronarna bolest imaju zna ajan uticaj na pojavu ne-neurološkog mortaliteta tokom pra enja kod pacijenata sa angioplastikom, dok koronarna bolest, lokalizacija restenoze i kalcifikacije plaka imaju zna ajan uticaj na pojavu rekurentne restenoze tokom pra enja.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanje ove doktorske disertacije po prvi put, u do sada publikovanoj svetskoj literaturi, pokazuje pozitivnu prediktivnu vrednost faktora inflamacije na nastanak karotidne restenoze tokom pra enja. Dosa i saradnici (2006) su ispitivali distribuciju serumske koncentracije hs-CRP-a i fibrinogena kod 117 pacijenata kojima je u injena karotidna endarterektomija. Autori su primetili da nakon endarterektomije dolazi do zna ajnog pada serumske koncentracije oba proteina akutne faze i zaklju ili da uklanjanje aterosklerotskog plaka uti e na regresiju sistemske inflamacije i zna ajan pad produkcije proteina akutne faze, ali nisu dokazali njihovu prediktornu vrednost. U istraživanju Széplakija i saradnika (2004) ispitivana je povezanost aktivacije C3 komplementa i ostalih proteina akutne faze (C reaktivni protein, haptoglobin i alfa 2 HS-glikoprotein) i razvoja restenoze nakon karotidne endarterektomije. Zaklju ili su da je kod pacijenata sa zna ajnom karotidnom restenzom (preko 50%) zna ajno povišena i koncentracije C3 komplementa tokom pra enja.

Nije dokazana povezanost povišene koncentracije proteina akutne faze inflamacije i razvoja karotidne restenoze.

U odnosu na sve do sada publikovane studije, rezultati ovog istraživanja nesumnjivo ukazuju na pozitivnu povezanost proteina akutne faze inflamacije i nastanka karotidne restenoze.

Sli nu prediktivnu vrednost, ali kod pacijenata kojima je uinjena karotidna angioplastika, pokazali su Schillinger i saradnici (2003) i zaklju ili dapostproceduralna serumska koncentracija CRP-a,uzeta 48h nakon intervencije, ima uticaj na razvojkarotidne restenozenakon 6 meseci pra enja. Zaklju ili su da je povišena koncentracija CRP-a nastaje kao posledica vaskularne inflamacije nakon ošte enja arterije usled implantacije stenta. Kao i u drigim studijama potvr en je uticaj ženskog pola na nastanak karotidne restenoze, ali je prvi put i dokazana pozitivna prediktivna vrednost neuzimanja aspirina i hipotireoze. Nasuprot publikovanim studijama (Hellings 2008) iji rezultati govore da vrtsta i kompozicija karotidnog plaka može imati uticaj na nastanak karotidne restenoze u ovom istraživanju korelacija izme u vrste plaka i restenoze nije prona ena.

Kada je reč o lečenjukarotidnerestenoze, kaoi do sada publikovanestudije (Bowser 2001, AbuRahma 2003) iovoistraživanje je pokazalo da suobe procedure, angioplastikai “redo” operativnolečenjepouzdana procedure zalečenjekarotidnerestenozesaniskomstopompostoperativnihkomplikacija. Ipak, specifičnostovogistraživanja je da suiopisaniprediktivnifaktorikojimogu da utičunaishodobe procedure koji do sadanisupublikovani.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

- 1) **Tanaskovi S**, Isenovi E, Radak .Inlammation as a marker for the prediction of internal carotid artery restenosis following eversion endarterectomy -Evidence From Clinical Studies. *Angiology* 2011;62:535-542. M23 IF 1.51
- 2) Radak D, **Tanaskovic S**,Sagic D, Antonic Z, Babic S, Popov P, Matic P, Rancic Z. Carotid angioplasty and stenting is safe and effective for treatment of recurrent stenosis after eversion endarterectomy. *J VascSurg* 2014;60(3):645-51. M21 IF 2.98
- 3) Radak D,**Tanaskovi S**,Mati P, Babi S, Aleksi N, Ilijevski N. Eversion carotid endarterectomy-our experience after 20 years of carotid surgery and 9897 carotid endarterectomy procedures. *Ann VascSurg* 2012;26(7):924-928. M23 IF 0.98

E) Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Klinički značaj prediktivnih faktora u nastanku i lečenju karotidne restenoze kod pacijenata nakon everzione endarterektomije**” dr Slobodana Tanaskovića predstavlja originalan naučni doprinos u otkrivanju prediktivnih faktora nastanka, a potom i lečenja karotidne restenoze. Pojam karotidne restenoze je na originalan način detaljno i sveobuhvatno analiziran, kako u nastanku tako i u lečenju iste. Kliničkim primenom dobijenih rezultata moguće je identifikovati pacijente koji imaju povišeni rizik za nastanak karotidne restenoze i kod istih agresivnijom terapijom uticati na prevenciju nastanka restenoze. Posebno je važno otkriti jednu kliničku grupu kojom se izražava rizik od nastanka restenoze što može biti od velikog medicinskog i naučnog značaja. Što se tiče lečenja karotidne restenoze pokazano je da su obe procedure bezbedne, sa ipak malo boljim rezultatima karotidnog stentinga, a takođe su dobijeni i važni prediktori ishoda obe procedure koji mogu imati uticaj na odabir odgovarajuće procedure kod svakog pacijenta.

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 Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Slobodana Tanaskovića i odobri njegovu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 16.04. 2016.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof.dr Lazar Davidović Akademik Prof. dr Goran Radak

Prof. dr Predrag Milojevi Komentor:

Doc. Dr Petar Otaševi

Doc. Dr Zoran Ran i
