

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U  
BEOGRADU**

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 17.11.2011. godine, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom “UPOREĐIVANJE RANIH I KASNIH REZULTATA HIRURŠKOG I ENDOVASKULARNOG LEČENJA JEDNOSTRANE ATEROSKLEROTSKE LEZIJE ILIJAČNE ARTERIJE U PACIJENATA MLADIH OD 50 GODINA” kandidata Mr sci med Srđana Babića. Mentor za izradu doktorske disertacije je prof. dr Đorđe Radak, dopisni član SANU.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

Prof. dr Lazar Davidović

Prof. dr Dragan Sagić

Doc. dr Đurica Grga, Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije su detaljno proučili doktorsku disertaciju i Naučnom veću podnose sledeći

## **IZVEŠTAJ**

### **A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija dr Srđana Babića napisana je na 161 stranu. Sadržaj disertacije je podeljen na 14 poglavlja: Uvod (Faktori rizika, Simptomatologija, Dijagnostika periferne arterijske bolesti, Vaskularni komorbiditet, Hirurško lečenje, Komplikacije hirurškog lečenja, Endovaskularno lečenje, Komplikacije endovaskularnog lečenja, TASC II klasifikacija), Ciljevi istraživanja, Metodologija, Rezultati, Diskusija i Literatura.

**UVOD-** U uvodnom delu prikazana je epidemiologija periferne arterijske bolesti u bolesnika sa prevremenom aterosklerozom, kao i faktori rizika za nastanak ove bolesti. Takođe, predložena je simptomatologija u pacijenata sa prevremenom aterosklerozom uz kratak osvrt

na dijagnostičke procedure. Dat je detaljan opis hirurškog i endovaskularnog lečenja aterosklerotske bolesti ilijačne arterije, kao i detalji komplikacija lečenja uzeti iz brižljivo odbrane savremene literature. Prikazane su preporuke lečenja pacijenata sa perifernom arterijskom bolesti po TASC II konsenzusu, kao i nedostaci ovog dokumenta.

**CILJ RADA-** U ovom odeljku disertacije sažeto i precizno su formulisani ciljevi istraživanja. Primarni ciljevi ove disertacije su bili da se uporedi rana uspešnost i komplikacije hirurškog i endovaskularnog lečenja u pacijenata sa jednostranom bolešću ilijačne arterije koji su po TASC II klasifikaciji označeni kao tip B lezija. Takođe, upoređivana je primarna, primarna asistirana i sekundarna prohodnost hirurški ili endovaskularno lečenog segmenta, kao i preživljavanje i očuvanje ekstremiteta posle navedenih intervencija. Sekundarni ciljevi disertacije su bili su da utvrdi procena između faktora rizika, uzrasta i pola pacijenta kao i promena na ilijačnim arterijama (stenoza/okluzija) sa dužinom prohodnosti revaskularizovanog segmenta, očuvanjem ekstremiteta i preživljavanjem posle hirurške ili endovaskularne intervencije.

**MATERIJAL I METODE** –Jasno je definisan uzorak ispitanika i detaljno je prikazan protokol ispitivanja, način formiranja ispitivane grupa kao i njene karakteristike. Studija je prospektivna. U studiju je uključeno 96 uzastopnih bolesnika sa hroničnom ishemijom ekstremiteta koji su upućeni na Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje radi daljeg dijagnostičke i terapijske evaluacije, i koji su morali ispuniti dole navedene kriterijume. Za uključivanje u studiju bolesnici su morali da ispune sledeće kriterijume: 1) jednostrana aterosklerotska bolest zajedničke i/ili spoljašnje bedrene arterije, tip B po TASC II klasifikaciji; 2) starosna dob  $\leq 50$  godina; 3) odsustvo aterosklerotske lezije na kontralateralnoj ilijačnoj arteriji i na arterijama infraingvinalnog segmenta 4) odsustvo arteritisa, aneurizmatске bolesti i akutne ishemije ekstremiteta; 5) pristanak za uključivanje u studiju.

Svim ispitanicima je u sklopu pripreme za intervenciju urađena detaljna dijagnostička priprema: laboratorijska obrada radi isključivanja zapaljenskog oboljenja arterija, klinički pregled, pedo-brahijalni indeksi i segmentni pritisci kao i MSCT aortoarteriografija. Na osnovu arteriografskog nalaza je opisivan stepen stenoze, lokalizacija i dužina aterosklerotske promene na ilijačnim arterijama. Pacijenti su podeljeni u dve grupe u

zavisnosti od načina lečenja: prva grupa se sastoji od 46 pacijenata koji su lečeni hirurški: aorto-femoralnom ili iliako-femoralnom revaskularizacijom. Druga grupa se sastoji od 50 pacijenata koji su lečeni endovaskularno, sa ili bez implantacije stenta.

Bolesnici su kontrolisani nakon 1 i 6 meseci po intervenciji, a nakon toga jednom godišnje. U bolesnika je praćena stopa ranih i kasnih komplikacija, prohodnost revaskularizovanog segmenta, očuvanje ekstremiteta kao i podaci o mortalitetu koji su dobijeni telefonskim kontaktiranjem porodica bolesnika ukoliko bolesnik nije došao na zakazani pregled. Prilikom ispitivanja razlika između dve definisane grupe korišćen je t-test za numerička obeležja i hi-kvadrat test za atributivna obeležja. Sva numerička obeležja su izražena kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija. Univarijantni i multivarijantni Cox-ov hazardni model je korišćen za otkrivanje prediktora kombinovanog ciljnog događaja.

**REZULTATI** – Rezultati su detaljno, pregledno i sistematično prikazani na 114 strana (128 grafikona, 126 tabela). Prvo su prikazani rezultati demografskih pokazatelja (pol, starost), faktori rizika za nastanak aterosklerotskog oboljenja, kao i podaci vezani za simptomatologiju bolesnika, nalaze funkcionalnog ispitivanja i nalazi arteriografija. Zatim su prikazani detaljni podaci o karakteristikama vaskularnih graftova/ stentova koji su korišćeni u lečenju ispitivane grupe pacijenata. Komplikacije su detaljno opisane uz poređenje između dve komparativne grupe pacijenata. Potom su sistematski navedeni rezultati praćenja ukupnog uzorka, kao i obe grupe pacijenata u odgovarajućim vremenskim intervalima, uz korišćenje adekvatnih statističkih testova za poređenje dužina prohodnost, očuvanja ekstremiteta kao i mortaliteta između ispitivanih grupa. Takođe su na detaljan i sistematičan način prikazani rezultati međusobnog odnosa simptomatologije, funkcionalnih testova, nalaza arteriografije i faktora rizika u određivanju dugoročne prognoze bolesnika sa prevremenom bolesti ilijačne arterije.

**DISKUSIJA** – U poglavlju diskusija kandidat je detaljno, i kritički analizirao svoje rezultate poredeći ih sa rezultatima dosadašnjih studija na polju hirurškog i/ili endovaskularnog lečenja, kao i rezultatima komparativnih istraživanja. Poseban značaj je dat stavljanju dobijenih podataka u kliničku perspektivu sa dugoročnim praćenjem i analizom prediktora ishoda, što bi moglo dovesti do postavljanja jasnih indikacija za izbor tretmana u ovih pacijenata kao i

lečenjem udruženih oboljenja koji bi omogućili bolje prognoze u pacijenata sa prevremenom aterosklerozom.

**ZAKLJUČCI** – Na osnovu rezultata istraživanja kandidat je sažeto i jasno naveo zaključke iz kojih se vidi da je uspešno ostvaren cilj istraživanja sa kojim je pokazan izbor lečenja i predikcija ispitivanih faktora na ishod lečenja i dugoročne prognoze bolesnika sa prevremenom jednostranom aterosklerotskom bolešću ilijačnih arterija.

## **B. Kratak opis postignutih rezultata**

Hirurška revaskularizacija je urađena u 46 uzastopnih pacijenata prosečne starosne dobi  $48 \pm 2.2$  godine, dok je endovaskularno tretirano 50 uzastopnih bolesnika prosečne starosne dobi  $47.1 \pm 3.5$  godina. U pacijenata je posmatrana uspešnost procedura, vaskularne i nevaskularne komplikacije, kao i rane reintervencije. U periodu praćenja ( $32.6 \pm 19.8$  mesec), posmatrana je primarna, primarna asistirana i sekundarna prohodnost, kao i očuvanje ekstremiteta i mortalitet. Neuspeh procedure je zabeležen u 3 (6%) pacijenata tretiranih endovaskularno, dok je u svih hirurških pacijenata uspešno urađena revaskularizacija. Ipak do rane tromboze revaskularizovanog segmenta je došlo u 3 (6.5%) hirurški i 2 (4%) endovaskularno tretirana pacijenta. U pogledu vaskularnih komplikacija, u 7 (14%) pacijenata tretiranih endovaskularno je urađena vaskularna reintervencija dok u hirurški tretiranih pacijenata reintervencija urađena u 3 (6.5%) pacijenta. U endovaskularnoj grupi nisu zabeležene nevaskularne komplikacije, dok je u hirurških, infekcija kože i potkože zabeležena u 2 (4.4%) i limforeja u 1 (2.2%) pacijenta. U periodu praćenja nakon 1, 3 i 5 godina primarna prohodnost posle hirurške revaskularizacije je bila 91%, 84.4% i 54.6%, a na kraju perioda praćenja od 68 meseci graft je bio prohodan u 43.7% pacijenata. U endovaskularnoj grupi primarna prohodnost nakon 1, 3 i 5 godina je bila 90.2%, 78.8% i 60.9%, a nakon 68 meseci prohodnost endovaskularno lečenog segmenta je zabeležen samo u 20.3% pacijenata. Takođe, bolja primarna asistirana prohodnost je zabeležena u hirurški lečenih pacijenata, dok u pogledu sekundarne prohodnosti nije bilo značajnih razlika između grupa. Takođe slična stopa preživljavanja i očuvanja ekstremiteta je zabeležena u obe grupe. Ispitivane kliničke varijable (pol, starost, faktori rizika, stepen ishemije angiografski nalaz (stenoza/okluzija, dužina lezije) omogućavaju identifikaciju bolesnika sa sa lošijom dugoročnom prognozom. U grupi pacijenata starosna kategorija (<40 godina), muški pol,

klinički stadijum kao i dijabetes su prikazani kao značajni prediktori skraćene primarne prohodnosti, dok je u grupi endovaskularno lečenih pacijenata jedino dijabetes identifikovan kao značajan prediktor loše prohodnosti. U ukupnom uzorku je pronađeno da starosna dob, šećerna bolest i dislipidemije predstavljaju značajne prediktore mortaliteta u mladih ljudi, dok su dijabetes i teži oblici ishemije najznačajniji prediktori gubitka ekstremiteta.

### **C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature**

Rezultati kandidata su detaljno upoređeni sa podacima iz literature. Poređenje rezultata sa rezultatima ranijih studija govori da su postignuti rezultati delimično u saglasnosti sa dosadašnjim istraživanjima. Originalnost i jedinstvenost rada je pokazana u tome što u dosadašnjim studijama nije ispitivana karakteristična grupa pacijenata sa jasno definisanim tipom lezije ilijačne arterije. Iako su glavne preporuke nedavno objavljenog TASC II dokumenta (Norgren L i sar. 2007), koji predstavlja obiman pregled lečenja periferne aterosklerotske bolesti date, tretman lečenja tipa B lezija je ostao nejasan. Takođe, nisu date specifične preporuke za mlade pacijente, iako se poznato da hirurški ili endovaskularni tretman pacijenata sa prevremenom aterosklerozom je povezan sa lošim dugoročnim rezultatima (Levy i sar. 1995 i Evans i sar. 1987). U pogledu endovaskularnog tretmana, studije objavljene pre 1995 godine (Blum i sar. 1993) su pokazale lošu primarnu prohodnost ilijačne revaskularizacije u pacijenata mladih od 50 godina. Takođe, napredci u endovaskularnim tehnikama i nove generacije stentova nisu doprinele boljoj prohodnosti u mladih pacijenata, kao što je prikazano u studiji Siskin-a i sar objavljenoj 2002 godine.

S druge strane, u do sad objavljenoj literaturi, ni u jednoj studiji nije ispitivana ova ciljna grupa u pogledu ilijako femoralne hirurške revaskularizacije. Rezultati studije (Ricco i Probst, 2008) su pokazali znatno bolju primarnu prohodnost ilijako-femoralnog bypass-a, ali prosečna starost u ovoj studiji je bila 54 godine (raspon od 41-74 godina), dok je primarna asistirana i sekundarna prohodnost slična kao i u rezultatima doktorske disertacije. Većina hirurških studija fokusirana na pacijente mlađe od 50 godina su prikazala rane i kasne rezultate aortobifemoralnih rekonstrukcija. Valentine i sar. su objavili 65%-tnu trogodišnju kumulativnu prohodnost grafta dok su Olsen i sar. pronašli da je 34% pacijenata zahtevalo sekundarnu intervenciju za održanje prohodnosti aortobifemoralnog bypass-a. Nasuprot rezultatima doktorske disertacije, u studiji (Mingoli i sar. 1997) objavljena je petogodišnja

stopa prohodnosti (81.6%) u pacijenata mlađih od 45 godina nakon AOFF bypass-a. Ipak, tokom perioda praćenja od  $52.3 \pm 7.4$  meseci, autori su registrovali 22 (17.1%) okluzije grafta i petogodišnja stopa sekundarne prohodnosti je bila 87.6%, slično sa rezultatima disertacije.

Rezultati disertacije pokazali da oba pristupa lečenja imaju svoje mesto u tretmanu rizika bolesnika mlađih od 50 godina sa jednostranom bolešću ilijačne arterije, ali da se čini da hirurški pristup daje bolje rane i kasne rezultate u pogledu prohodnosti revaskularizovanog segmenta. Slično je pokazano u komparativnoj studiji (Timaran i sar. 2003), gde je prikazana bolja trogodišnja i petogodišnja prohodnost u pacijenata sa ilijačnom bolešću koji su lečeni hirurški.

U pogledu prediktora ishoda, rezultati disertacije su slični sa rezultatima studije (Valentine i sar. 1995), u kojoj je pokazano da starosna dob ima značajan uticaj na skraćenje primarne prohodnosti, dok postoje razlike sa studijom (Jensen i sar.1990), u kojoj je prikazana bolja prohodnost revaskularizovanog segmenta u žena, dok je u doktorskoj disertaciji pronađeno da je muški pol značajan prediktor loše prohodnosti. Takođe, rezultati su poklapaju sa studijom (Harris i sar. 1996), u kojoj su teži oblici ishemije i dijabetes značajni prediktori mortaliteta i skraćene primarne prohodnosti.

#### **D. Objavljeni rezultati koji čine deo disertacije**

1. Radak Dj, **Babic S**, Ilijevski N, Jodic D, Aleksic N, Gajin P, Tanaskovic S, Lozuk B and Otasevic P. Surgical reconstruction for unilateral iliac artery lesions in patients younger than 50 years. Vasa. 2011 Nov;40(6):474-81.
2. Radak Dj, **Babic S**, Sagic D, Antonic Ž, Kovacevic V, Stevanović V, Tanaskovic S, Sotirovic V, Otasevic P. Long-term follow-up of endovascular treatment for TASC II (Transatlantic Inter-Society Consensus) type B iliac lesions in patients younger than 50 years of age. Article in press, Ann Vasc Surg. 2011.
3. Radak Dj, **Babic S**, Peric M, Popov P, Tanaskovic S, Babic D, Jodic D, Otasevic P. Distribution of Risk Factors in Patients with Premature Coronary Supra-Aortic Branches and Peripheral Atherosclerotic Disease, Med Princ Pract, 2011, Article in press. DOI: 10.1159/000334617

## **E. Zaključak**

Rezultati doktorske disertacije mr. sci dr Srđana Babića u potpunosti odgovaraju predloženim ciljevima rada, koji su u skladu sa savremenim trendovima istraživanja lečenja i prognoze bolesnika sa prevremenom bolesti ilijačne arterije. Na osnovu dobijenih rezultata su izvedeni precizni zaključci koji imaju naučni i klinički značaj. Izloženi rezultati pokazuju da odgovarajuća indikacija kao i uticaj na faktore rizika ima veliki značaj u omogućavanju dobrih dugoročnih prognoza u pacijenata mlađih od 50 godina sa jednostranom bolešću ilijačne arterije.

## **MIŠLJENJE I PREDLOG**

Doktorska disertacija mr sci dr Srđana Babića je veoma aktuelna i ima ne samo naučni već i praktični značaj. Predstavlja originalni naučni doprinos u razjašnjavanju dugoročne prognoze bolesnika sa sa jednostranom prevremenom bolešću ilijačne arterije. Imajući u vidu veoma mali broj kliničkih radova iz ove oblasti, adekvatno izabranim bolesnicima i metodologijom kao i kvalitetnim prikazom i analizom rezultata, doktorska disertacija mr sci dr Srđana Babića pruža značajne informacije o terapijskim aspektima i ishodom mladih pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću. Komisija je proučila priloženi materijal kandidata i predlaže Veću da prihvati doktorsku disertaciju “ UPOREĐIVANJE RANIH I KASNIH REZULTATA HIRURŠKOG I ENDOVASKULARNOG LEČENJA JEDNOSTRANE ATEROSKLEROTSKE LEZIJE ILIJAČNE ARTERIJE U PACIJENATA MLAĐIH OD 50 GODINA“ i odobri javnu odbranu.

U Beogradu, 12.12.2011. god.

### **MENTOR**

Prof. dr Đorđe Radak, dopisni član SANU

### **ČLANOVI KOMISIJE**

1. Prof. dr Lazar Davidović

2. Prof. dr Dragan Sagić

3. Doc. dr Đurica Grga