

NAUČNO VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu održanoj 18.11.2010.g (broj:3060/9) imenovana je Komisija za ocenu ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom **"Rana dijagnostika sistemske okluzivne bolesti krvnih sudova kod bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom pomoću kompjuterizovane tomografije"** kandidata Ass.dr Jovica Šaponjskog, Mr sc. med.

Mentor za izradu doktorske disertacije je Prof Dr Dragan Sagić, a komentor VNS dr sci med Ljudmila Stojanović.

U Komisiju su imenovani:

1. Prof dr Đorđije Šaranović
2. Doc dr Dragan Mašulović
3. Prof dr Viktor Till, KC Vojvodine, Medicinski fakultet u Novom Sadu

Članovi Komisije su pregledali priloženu doktorsku disertaciju Ass dr Jovice Šaponjskog i Veću podnose sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja dsertacije:

Doktorska disertacija Ass dr Jovice Šaponjskog pod nazivom "Rana dijagnostika sistemske okluzivne bolesti krvnih sudova kod bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom pomoću kompjuterizovane tomografije" sadrži 111 strane, 56 tabela i 46 grafikona. Disertacija je podeljena u sledeća poglavlja: 1. Uvod, 2. Cilj istraživanja, 3. Metodologija, 4. Rezultati, 5. Diskusija, 6. Zaključci, 7. Preporuke, 8. Literatura. .Struktura i kompozicija rada u celini sadrži sve elemente i ispunjava kriterijume doktorske disertacije.

Uvod je prvo poglavlje i napisano je na strane. Uvod sadrži odeljke koji se odnose na savremenu definiciju ateroskleroze uopšte, ali i antifosfolipidnog sindroma koji je bio predmet ovog istraživanja i uticaja antifosfolipidnog sindroma na preuranjeni nastanak novih promena na krvnim sudovima. Obuhvata objašnjenje patohistoloških, patofizioloških mehanizama lezija koje dovode do promena na krvni sudovima, kao i faktora rizika koje srećemo. Takođe se u ovom delu opisuju

savremena shvatanja o antifosfolipidnom sindromu, kako primarnom, tako i sekundarnom ali i katastrofičnom obliku ove bolesti. Posebno se u uvodnom delu obrađuju se savremene dijagnostičke metode kako ne invazivne tako i invazivne sa detaljnim prikazom prednosti i mane svake od njih. Prateći podatke iz savremene literature analizira posebno mogućnosti dijagnostičkih procedura kod bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom. U uvodu je naglašen značaj savremene višeredne kompjuterizovane tomografije (MSCT) kao i angio-kompjuterizovane tomografije (angio-MSCT) koja kao neinvazivna, bezbedna metoda sve više zauzima prostora u dijagnostici patologije krvnih sudova. U ovom poglavlju se takođe sem morfoloških karakteristika novonastalih plakova iznose savremeni stavovi iz literature koji nam govore o kvantitativnim promenama lezija, koje možemo izmeriti sistemima koji su inkorporirani u ovom aparatu. Takođe je naglašeno da do sada u literaturi nema studija koje su se bavile ranim otkrivanjem novonastalih promena, sa subkliničkom manifestacijom bolesti kod bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom, što bi moglo značajno uticati na sprečavanje nastanka nastanka neželjenih događaja.

Cilj ove studije je koncizno napisan sa željom da se pokažu rezultati kojim bi potvrdili radnu hipotezu, da višerednom kompjuterizovanom tomografijom kao novom ne invazivnom metodom možemo prvi put otkriti rane/supkliničke promene na krvnim sudovima kod pacijenata sa antifosfolipidnim sindromom. Na taj način bi se utvrdio stepen proširenosti promena, čime bi se potvrdio sistemski karakter bolesti, upoređujući ih sa kontrolnom grupom. Ciljevi rada su usmereni na:

1. Postojanje korelacije između prisustva drugih faktora rizika i nađenih promena;
2. Utvrđivanje da li kod bolesnika kojima je dokazan AFS (gde već postoje promene na nekom arterijskom ili venskom krvnom) postoje promene i na drugim krvnim sudovima, odnosno da pokažemo da li se preuranjena ateroskleroza javlja kod bolesnika sa autoimunim bolestima, kao sistemskom bolešću;
3. Određivanje stepena suženja, dijametra stenoze (DS), kako ciljne lezije tako i novonađene lezije na nekom drugom arterijskom slivu, kompjuterskim sistemom za kvantitativnu angiografiju;
4. Postojanje razlike u stepenu suženja između posmatranih grupa obolelih pacijenata od AFS-a i kontrolne grupe;
5. Određivanje kvalitativnih karakteristika plaka kao i analiza dobijenih rezultata sa kontrolnom grupom.

Metodologija je poglavlje napisano na 15 strana sa jasno definisanim načinom načinom izvođenja studije i detaljno formulisanim obrascima za pristanak pacijenata, bez obzira što se radilo o kontrolnom pregledu i uobičajenoj svakodnevnoj dijagnostičkoj metodi. U studiju je uključeno, po određenim kriterijumima, 50 bolesnika sa primarnim, 50 bolesnika sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom, kao i 30 bolesnika koji su pripadali kontrolnoj grupi. Takođe su definisani kriterijumi za isključivanje iz studije. Kod svih bolesnika je laboratorijski potvrđeno postojanje antifosfolipidnog sindroma, a na kontroli pregled su dolazili zbog pogoršanja bolesti, nakon nekog neželjenog događaja. Period ispitivanja traje od 2009.g.

U ovom poglavlju opisani su koji su laboratorijski rezultati korišćeni za praćenje standardnih faktora rizika, kao i da je dijagnoza antifosfolipidnog bila postavljena prema „Preliminarnim kriterijumima“ (Sapporo, 1999. god.), gde je osim kliničkih simptoma i znakova bolesti vršena laboratorijska analiza antifosfolipidnih antitela (aFL): fosfolipid - zavisni testovi koagulacije za detektovanje lupusnog antikoagulansa (LA); imunofluorescentni (ELISA) testovi za dokazivanje antikardiolipinskih antitela (aKL), klasa IgG i IgM, kao i β_2 - glikoprotein I (β_2 - GPI), klasa IgG i IgM.

U drugom delu ovog poglavlja detaljno je izvršen priprem i detaljan opis postupka izvođenja angiografije kao i protokoli po kojima se izvodila MSCT-angiografija. Takođe su precizno dati podaci o protokolima po kojima je vršen pregled perifernih vaskularnih krvnih sudova (količini kontrastnog sredstva koji je davan tokom pregleda, vremenu trajanja pregleda), načinu merenja stepena novonastalih promena (suženja) na krvnim sudovima, metodologiji merenja morfoloških karakteristika plakova i njihova klasifikacija kako po kvantitativnim, tako i po kvalitativnim karakteristikama.

U okviru ovog poglavlja navedene su *statističke metode* kojima su analizirani dobijeni podaci. Od deskriptivnih statističkih parametara korišćene su: aritmetička sredina, standardna devijacija, standardnu grešku, interval varijacije i koeficijent varijacije. Prilikom testiranja i utvrđivanja statistički značajnih razlika između ispitivanih eksperimentalnih grupa, kao dva testa: a) potpuno slučajan plan (ANOVA), jeste grupni test na osnovu koga smo ustanovljavali postojanje signifikantnih razlika između posmatranih tretmana ukupno, b) test koji je korišćen je pojedinačni, Tukey test, pomoću koga su ustanovljavane statistički signifikantne razlike između tretmana pojedinačno. Za utvrđivanje značajnosti razlika kvalitativnih svojstava primenjivali smo χ^2 test i t test proporcije. Signifikantnost razlika ustanovljavana je na nivoima značajnosti od 5 i 1%. Svi dobijeni rezultati prikazani su tabelarno i grafički. Statistička analiza dobijenih rezultata urađena je u statističkom paketu PASW Statistics 18.

Rezultati su prikazani pregledno na 43 strane sa 53 tabele i 47 grafikona. Poglavlje podeljeno na sledeće delove:

1. Distribucija vaskularne bolesti u studiranoj populaciji (navedni su rezultati koji govore o studiranoj populaciji, kao i faktorima rizika koji su analizirani u ovom radu).
2. Analiza učestalosti novo-nastalih promena (stenoz) u odnosu na lokaciju po arterijskim slivovima.
3. Analiza stepena suženja na krvnim sudovima, u ovom delu poglavlja praćena je distribucija promena kod obe grupe bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom u odnosu na bolesnike iz kontrolne grupe.
4. Kvantitativna analiza promena na krvnim sudovima gde je posebno analiziran stepen dijametra stenoz (%DS) kod studirane populacije.
5. Analiza morfoloških karakteristika nađenih plakova na pojedinim arterijama kao i međusobni odnos.

Diskusija je usmerena na objašnjavanje i analizu dobijenih rezultata. Pojedinačno su obrazloženi svi rezultati koji su od direktnog značaja za realizaciju ciljeva istraživanja. S obzirom da se radi o pionirskom radu i da je ovo do sada originalan rad koji se karakteriše velikom serijom bolesnika sa AFS-om, dobijeni rezultati su komparirani sa postojećom literaturom. Dobijeni rezultati su zanimljivi i popuno originalni, što je naznačeno u pojedinim delovima diskusije. Na kraju su sažete kliničke implikacije rezultata rada i date smernice prema kojima bi se trebalo rukovoditi pri donošenju odluke o ranoj dijagnostici subkliničke manifestacije okluzivne bolesti krvnih sudova, što je već rezultiralo objavljenim radovima u svetskim časopisima i skupovima.

U **zaključcima** su jasno navedeni odgovori na pitanja postavljena u ciljevima istraživanja, koji se mogu izvesti iz rezultata i diskusije rada. Takođe su na kraju ovog rada date i **preporuke** koje govore o tome šta je metod izbora u ranoj dijagnostici okluzivne bolesti arterijskih krvnih sudova kod bolesnika sa AFS-om, što je i potvrđeno radom u prestižnom međunarodnom časopisu.

Literatura je obimna i adekvatno citirana u tekstu rada.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Izvođenje ove studije ukazuje na značaj MSCT-angiografije u ranoj dijagnostici okluzivne bolesti krvnih sudova kod bolesnika sa AFS-om. Analizirajući dobijene rezultate utvrdili smo da prevremena okluzivna bolest nije u direktnoj vezi s klasičnim faktorima rizika, ali da oni svakako moraju biti u dozvoljenim granicama upravo da ne bi ubrzali i pogoršali tok bolesti. Dalje dobijeni podaci govore u prilog tome da je broj promena na svim posmatranim krvnim sudovima, ali i kod onih koji su najčešće izmenjeni, značajno češći ($p < 0,05$ i $p < 0,001$) u odnosu na pacijente u kontrolnoj grupi.

Kvantitativnom angiografijom analiziran je stepen suženja novonastalih promena na krvnim sudovima izražene u procentima dijametra stenoze (% DS). Tom prilikom dobili smo podatke da je najveći broj novonastalih promena sužavao lumen do 50% DS-a, što se uklapa u supkliničku manifestaciju okluzivne bolesti krvnih sudova kod bolesnika sa AFS-om.

I na kraju, kvalitativnom analizom novonastalih promena dobijeni podaci upućivali su na to da su ti novonastali plakovi uglavnom mogli da se svrstaju u grupu mekotkivnih i mešovityh plakova ($p < 0,05$). U kontrolnoj grupi struktura plakova je ukazivala na to da se oni mogu pre svega svrstati u pretežno kalcijumom izmenje, a u manjoj meri u mešovite strukture.

Na osnovu ove analize možemo zaključiti da su kod pacijenata sa AFS-om statistički značajnije prisutne promene koje sužavaju lumen analiziranih krvnih sudova, a da je MSCT- angiografija dijagnostička metoda izbora kod ovih pacijenata.

C. Usporedna analiza rezultata sa rezultatima iz literature

Kandidat je na adekvatan način obradio podatke iz literature koja se odnosila na antifosfolipidni sindrom i vaskularnu manifestaciju ove bolesti. U prestižnim časopisima su praćeni individualno pacijenti ili u manjim grupama pacijenata od ovde analizirane. Pogotovo se jako retko mogu naći radovi koji govore o MSCT-angiografiji kao dijagnostičkoj metodi, što daje upravo značaj ovom radu kao pionirskom, originalnom delu.

Dobijeni rezultati su pokazali da su u saglasnosti sa radovima koji govore da kod bolesnika sa AFS-om postoji preuranjena ateroskleroza. Ovakvi rezultati nas upućuju da pravovremenom medikamentnom terapijom, ali i interventnim radiološkim i hirurškim metodama možemo sprečiti nastanak neželjenog događaja. Upoređujući rezultate dobijene u ovom radu sa rezultatima objavljenim u literaturi koji govore o uticaju klasičnih faktora rizika na nastanak ateroskleroze vidimo da kod bolesnika sa AFS-om nisu od bitnog značaja, ali da ih svakako treba održavati u fiziološkim granicama.

Pogotovu treba naglasiti značaj MSCT-angiografije kao ne invazivne, nove dijagnostičke metode, gde se u literaturi opisuje tek po neki slučaj, što potvrđuje samo njen značaj u svakodnevnoj praksi i otvara nov put upotrebe u svakodnevnoj praksi.

D. Objavljeni ili saopšteni rezultati koji čine deo teze

Ass dr Jovica Šaponjski, Mr sc med je doktorsku tezu uradio na materijalu KBC Bežanijska Kosa, iz ove teze proistekli su sledeći radovi:

1. Saponjski J, Stojanovich L, Djokovic A, Petkovic M, Mrda D.: Systemic Vascular Diseases in the Antiphospholipid Syndrome. What is the best diagnostic choice?. Autoimmun Rev. 2010 Nov 21. [Epub ahead of print] PMID: 21095242 [PubMed - as supplied by publisher].
2. Drugi rad sa rezultatima biće prezentovan na evropskom kongresu radiologa u Becu marta 2011.

(It is our pleasure to inform you that your abstract (Control no.:5384) entitled „*The role of MSCT angiography in early detection of vascular diseases in patients with antiphospholipid syndrome*” **was accepted for EPOS™**, ESR's). Autori: Jovica Saponjski, Ljudmila Stojanovic, Kovcin Vladimir, Goran Tomašek.

E. Zaključak

Doktorska disertacija Ass dr Jovice Šaponjskog, Mr sci med, pod nazivom "Rana dijagnostika sistemske okluzivne bolesti krvnih sudova kod bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom pomoću kompjuterizovane tomografije" predstavlja originalni naučni doprinos na polju savremene dijagnostike, ali i drugih oblasti medicinskih nauka koje se bave patologijom krvnih sudova, aterosklerozom, ali i bolesnika obolelih od antifosfolipidnog sindroma. Studija je rečizovana na velikom broju bolesnika sa rezultatima koji su respektibilni i koji potvrđuju zadate viljeve istovremeno bacajući novo svetlo na savremenu neinvazivnu dijagnostički metodu kakva je MSCT angiografija. Nakon ovog rada sigurni smo da će se ova metoda koristiti kao metod izbora u ranoj dijagnostici okluzivne bolesti kod bolesnika sa AFS-om.

Na osnovu detaljno pregledane i jasno i precizno napisane doktorske disertacije, Komisija ima jednoglasno mišljenje da priložena doktorska disertacija predstavlja značajni naučni i stručni doprinos sagledavanju mogućnosti savremene dijagnostike u ranom otkrivanju okluzivne bolesti krvnih sudova. S toga predlažemo naučnom veću da prihvati ovaj rad i kandidatu Ass dr Jovici Šaponjskom, mr sc med, odobri javnu odbranu doktorske disertacije.

Beograd, 20.01.2011.

Mentor,

Doc dr Dragan Sagić

Ko mentor,

VNS Ljudmila Sojanović

Članovi komisije,

Prof dr Đorđije Šaranović

Doc dr Dragan Mašulović

Prof dr Viktor Till