

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.03.2024. godine, broj 19/XXII-3/3-AB, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Analiza mortaliteta kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom u Srbiji u periodu od 2005. do 2019. godine“**

kandidata Ane Vasić. Mentor je Prof. dr Ivan Soldatović a komentor VNS dr Stefan Mandić-Rajčević

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dejana Vuković, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. Docent dr Željka Stamenković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Docent dr Nemanja Djenić, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

## IZVEŠTAJ

### **A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija Ane Vasić napisana je na ukupno 110 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi, metod, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 21 tabela, 22 grafikona i 7 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta je to akutni koronarni sindrom (AKS), koji AKS tipovi postoje i kako se dijagnostikuje. Opisana je organizacija zdravstvene službe i dijagnostičko-terapijski postupak za bolesnike sa AKSom. Koncizno je data istorija registra akutnog koronarnog sindroma u Srbiji (Registar za AKS u Srbiji - RAKSS) i način rada. Potom je sistematično napisano o AKS mortalitetu – prvo o faktorima koji se odnose na karakteristike bolesnika (uključujući socijalno-demografske i socijalno-ekonomske karakteristike bolesnika), i na karakteristike zdravstvenog sistema. Zatim je pisano o trendu mortaliteta u okolnim zemljama

i u svetu, o napretku u zbrinjavanju i lečenju bolesnika sa AKS-om, o prevenciji, i o istraživanjima koja su se bavila procenom udela prevencije i udela lečenja u trendu AKS mortaliteta. Potom je za period na koji se odnosi doktorska teza dat pregled prehospitalne i hospitalne zaštite AKS pacijenata u Republici Srbiji: organizacija službe hitne medicinske pomoći, lečenje u koronarnim jedinicama, pregled centara za kateterizaciju srca, uključujući broj perkutanih koronarnih intervencija u periodu 2005-2019 i druge specifične indikatore koji se odnose na rad ovih centara.

Dat je detaljan pregled dosadašnjih istraživanja vezanih za trend AKS mortaliteta i faktore koji se povezuju sa trendom opadanja i trendom rasta AKS mortaliteta. Vezano za trend mortaliteta i pomenute faktore, koncizno je opisano kako će se u doktorskoj tezi analizirati situaciju u Republici Srbiji.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja da li je u periodu 2005-2019 u Srbiji došlo do smanjenja mortaliteta od AKS-a u opštoj, populaciji muškog pola i populaciji ženskog pola, da li postoje nejednakosti u smanjenju mortaliteta u pomenutom periodu prema polu, prema uzrastu i prema okruzima, a zatim procene povezanosti mortaliteta i kvantiteta/kvaliteta dijagnostičko-terapijskih procedura kod pacijenata sa dijagnozom AKS-a.

U poglavlju **metod** navedeno je da se radi o istraživanju koje predstavlja epidemiološku opservacionu studiju, sprovedenu na području Republike Srbije, baziranu na populaciji i sa analitičkim pristupom. Navedeno je da se odnosi na period od 2005. do 2019. godine i da koristi podatke nacionalnog registra za akutni koronarni sindrom Instituta za javno zdravlje Republike Srbije "Milan Jovanović-Batut".

Opisano je koji su podaci korišćeni u studiji, navedeni su izvori podataka i detalji vezani za izvore podataka. Jasno i precizno su opisane dve metode koje su korišćene za analizu podataka. Prva metoda je *joinpoint* analiza kojom je analiziran trend mortaliteta izražen kao godišnja procentualna promena - GPP (*annual percentage change* - APC). Navedeno je da je za izračunavanje GPP korišćen National Cancer Institute (NCI) program/kalkulator dostupan onlajn (ovaj *web-link* je naveden). Navedeno je i da su kao ulazni podaci korišćene standardizovane stope AKS mortaliteta, gde je kao standardna populacija korišćena populacija Evrope (ASR-E), za svaku godinu u periodu 2005-2019. Trend mortaliteta analiziran je na tri načina: kao GPP za celu teritoriju Srbije za muški i za ženski pol, zatim za svaku uzrasnu grupu pojedinačno, za muški i za ženski pol, i potom za 25 okruga Republike Srbije, za muški i za ženski pol (pojedinačno). Potom je jasno objašnjen metod *age-period-cohort* analize korišćen

za procenu povezanosti uzrasta, perioda, i kohorte sa trendom AKS mortaliteta. Navedeno je da je za ovu analizu korišćen NCI softver, uz odgovarajuću referencu. Detaljno je objašnjeno koji su podaci korišćeni kao ulazni podaci, i na koji način su uneti u pomenuti softver. Jasno i precizno je objašnjeno šta predstavljaju rezultati analize: longitudinalna kriva za uzrast (koja predstavlja efekat uzrasta – *Age effect*), efekat perioda (*Period effect*), efekat kohorte (*Cohort effect*), *net drift* (ukupna (u celoj populaciji) godišnja procentualna promena za posmatrani period), lokalni *drift* (uzrasno-specifična godišnja procentualna promena).

Detaljno je opisana dostupnost i kvalitet podataka čija se veza sa AKS mortalitetom ispituje. Reč je o broju vozila službe hitne pomoći (SHMP) po okruzima, zatim aktivacionom i reakcionom vremenu SHMP po okruzima, i broju primarnih perkutanih koronarnih intervencija (pPCI) na milion stanovnika. Takođe, posmatrani su u više vremenskih instance indikatori vezani za rad angio-sala i izvođenje pPCI, a trend ovih indikatora dobijenih iz brojnih izvora je i objašnjen. Navedeno je da je za procenu povezanosti ove dve grupe podataka korišćeno grafičko predstavljanje i Pirsonov koeficijent linearne povezanosti.

U poglavlju **rezultati** detaljno su uz grafički prikaz opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana sistematično, jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije, za svaki od rezultata.

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

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 294 reference.

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

Analiza stope mortaliteta od AKSa *joinpoint* analizom pokazala je da se u periodu 2005-2019 apsolutni broj umrlih smanjio za 40,8% kod muškaraca i 40,9% kod žena, a standardizovana stopa AKS mortaliteta (ASR-E) za 46,7% kod muškog pola i za 49,5% kod ženskog pola. Razlog da se apsolutni broj umrlih manje smanjuje nego ASR-E jeste što, kao i u svetu, populacija raste i populacija stari, što je za planiranje zbrinjavanja i zdravstvene zaštite AKS pacijenata važan podatak. Dobijena je prosečna godišnja procentualna promena (GPP) od 4,4% kod muškaraca i 5,8% kod žena. Nađeno je da se u periodu od 2016. do 2019. u muškoj populaciji beleži povećanje i apsolutnog broja umrlih i povećanje standardizovane stope AKS mortaliteta, od +0,6%/godini, kao i da od 2016. godine raste apsolutni broj umrlih od AKSa i

u ženskoj populaciji. U ženskoj populaciji nije zabeležena joinpoint tačka. U muškoj populaciji postoje 3 tačke u vremenu kada se mortalitet menjao: 2005-2007, kada je opadao (statistički nije značajan pad), druga, u periodu 2007-2016, kada je mortalitet statistički značajno opao za skoro 7%, i treća, od 2016. godine kada mortalitet raste.

*Joinpoint* analiza prema uzrastu našla je najveći pad AKS mortaliteta u starosnim grupama ispod 75 godina: žene starosti 65–69 godina (GPP = 8,5%), potom žene starosti 50–54 i 70–74 godine (GPP = 7,6%). Kod muškaraca, najbolja poboljšanja nađena su u starosnim grupama 50–54 (GPP = 6,7%), 30-34 (GPP = 6,5%) i 55–59 (GPP = 5,7%).

*Joinpoint* analiza primenjena na podatke o AKS mortalitetu u 25 okruga Republike Srbije u periodu 2005-2019, našla je značajno smanjenje mortaliteta kod oba pola, osim u okruzima Zlatibor, Kolubara i Morava, gde je zabeleženo povećanje mortaliteta, a u okruzima Bor i Toplica da nije bilo smanjenja mortaliteta kod oba pola, kada se posmatra ceo period. Na osnovu izračunate prosečne sirove stope mortaliteta i prosečne standardizovane stope mortaliteta ASR-E za period 2005-2019 prema okruzima, uočeno je da najlošije rezultate imaju Raška, Severni Banat, Srednji Banat, Pčinj i Bor u muškoj populaciji, a u ženskoj populaciji Raška, Srednji Banat, Pčinj, Bor i Braničevo.

Age-period-cohort analiza, koja služi da objasni trend mortaliteta zbog uticaja faktora uzrasta (Efekat uzrasta – *Age effect*), zatim uticaja perioda koji se posmatra (Efekat perioda – *Period effect*) i uticaja kohorte (Efekat kohorte – *Cohort effect*) našla je sledeće. Efekat uzrasta pokazao je da rizik od smrti usled AKSa u Srbiji raste sa godinama; kod žena ova zavisnost ima eksponencijalni oblik, gde postoji dramatičan porast mortaliteta nakon 75. godine života, a nagib je strmiji nego u muškoj populaciji; u muškoj populaciji nađeno je da ova kriva ne prati oblik eksponencijalne funkcije – muškarci srednjih godina imaju mortalitet veći od očekivanog, pa je tako u uzrasnoj grupi 55-59 sličan kao u uzrasnoj grupi 70-74. Efekti perioda koji procenjuje uticaj izlaganja faktorima životne sredine, životnom stilu u okruženju i progresu u medicini, pokazuju kod oba pola smanjenje AKS mortaliteta u sva tri posmatrana perioda: 2005-2009, 2010-2014 i 2015-2019, više u prva dva nego u trećem, i više kod žena. Efekti kohorte koji kombinuju karakteristike svake generacije u pogledu životnog stila, faktora životne sredine i napretka u medicini tokom prvih godina života, pokazali su poboljšanja – rizik od smrti usled AKSa opada počev od kohorte rođene 1925. godine, i kontinualno do mlađih kohorti, gde je poboljšanje mnogo brže u starijim kohortama, i više izraženo kod žena.

Za okruge za koje je nađeno da imaju najviše stope AKS mortaliteta u Republici Srbiji primenjena je *age-period-cohort* analiza, koja je pokazala da u ovim okruzima postoje velike razlike u efektu uzrasta u odnosu na prosek u Srbiji. Najveću razliku u odnosu na prosek u Srbiji u muškoj populaciji ima Raški okrug, sa mnogo većim gradijentom mortaliteta počev od uzrasnih grupa starijih od 50 godina, a Borski okrug ima veće stope od proseka u Srbiji za sve uzrasne grupe. Kod ženskog pola najveće odstupanje od rezultata na nivou Srbije nađeno je u Borskom i Raškom okrugu, posebno za starije od 55 godina.

*Age-period-cohort* analiza daje i lokalni drift sa net driftom: lokalni drift ukazuje na godišnju procentualnu promenu očekivanih uzrasno-specifičnih stopa tokom vremena, a net drift na ukupnu godišnju procentualnu promenu u očekivanim stopama mortaliteta tokom analiziranog perioda. Rezultati za pet okruga sa najnepovoljnijim trendom AKS mortaliteta (povećanjem za ceo period ili povećanjem u delu perioda kod oba pola) - Zlatiborski, Kolubarski, Pomoravski, Borski i Toplički okrug – našli su da Zlatiborski i Toplički okrug znatno odstupaju od proseka u Srbiji, da Kolubarski i Pomoravski okrug imaju lošiji rezultat od proseka u Srbiji za gotovo sve uzraste, a Bor za najstariju populaciju i za populaciju uzrasta 45-49 i 50-54 godina.

Korelacije broja izvedenih pPCI procedura i AKS mortaliteta analizirana je prvo grafički a zatim je izračunata vrednost Pirsonovog koeficijenta korelacije od 0.989, značajna na 0,01 nivou. Navedeno je da se odnosu na 2006. godinu, broj pPCI procedura u 2019. povećao 8 puta, tj. 8,6 puta kada se posmatra broj pPCI na million stanovnika. Stopa mortaliteta se u te dve vremenske instance smanjila za više od 40% kod oba pola.

U rezultatima ove populacione studije navodi se povećanje broja koronarnih jedinica na teritoriji Srbije sa 49 na 56, koje je grafički prikazano uz podatke o smanjenju stope AKS mortaliteta u posmatranom periodu. Pokazano je da se trend povećanja broja koronarnih jedinica poklapa sa trendom smanjenja AKS mortaliteta.

Analiziran je broj vozila službe hitne pomoći po okruzima kao indeks koji predstavlja odnos populacije odraslog stanovništva i broja vozila SHMP prema zbirnom odnosu celokupne populacije odraslog stanovništva i ukupnog broja vozila. Nađeno je da trend AKS mortaliteta prati trend indeksa vozila SHMP, pa kada se posmatra teritorija cele Srbije, postoji paralelan pad i stope AKS mortaliteta i indeksa vozila SHMP.

Analizirano je i Vreme odgovora službe hitne pomoći: zbir Aktivacionog vremena i Reakcionog vremena SHMP, u svakom okrugu, i na nivou cele Srbije, uz odgovarajuće

prosečne standardizovane stope AKS mortaliteta ASR-E. Nađeno je da je trend prosečne vrednosti odziva SHMP (Aktivaciono+reakciono vreme), kada se posmatra cela teritorija Republike Srbije u periodu 2013-2019, u korelaciji je sa trendom standardizovane stope mortaliteta ASR-E na teritoriji cele Republike Srbije u pomenutom periodu.

Ovo populaciono istraživanje nije otkrilo razlike u mortalitetu među polovima kada se posmatra cela teritorija Srbije. Izračunato je da Srbiji od AKSa umire 1,5 puta više muškaraca nego žena, i navedeno da se to poklapa sa podacima o incidenciji – oko 1,5 puta je više muškaraca nego žena sa registrovanom dijagnozom AKSa.

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

Do danas u Srbiji nije bilo observacionih epidemioloških studija baziranih na populaciji koje su se bavile analizom trenda mortaliteta od AKSa korišćenjem podataka koji se tiču prevencije, prehospitalne i hospitalne zaštite. Takođe, nije bilo studija koje su koristile *age-period-cohort* analizu za analizu trenda AKS mortaliteta. Najsljednija studija analizirala je *joinpoint* analizom trend mortaliteta od akutnog infarkta miokarda (AIM) kod muškog i kod ženskog pola pojedinačno, u periodu 1991-2013 (Ilić M. et al.). Može se reći da se rezultati slažu sa ovom studijom kada se posmatra smer trenda, iako se *joinpoint* tačke razlikuju. Pomenuta studija pokazala je da od 2007. godine u muškoj i od 2006. godine u ženskoj populaciji postoji veliko značajno smanjenje mortaliteta od AIM. U diskusiji ove studije navedeno je da jedan od razloga smanjenja mortaliteta mogu biti poboljšanja u lečenju, uključujući bolje snabdevanje lekovima, a deo zasluga je pripisan i kampanji protiv pušenja.

Dve doktorska teze koristile su podatke iz hospitalnog registra, a koji pored mortaliteta (u ovim studijama ne populacionog već intrahospitalnog mortaliteta) uključuju i podatke prvo o karakteristikama pacijenta, pa podatke o zbrinjavanju i lečenju AKS pacijenta, tj. broj vozila SHMP po okruzima, način lečenja (fibrinolitička terapija ili pPCI) i indikatore vezane za pPCI – dostupnost u 90minutnom dometu, radno vreme angio-sala, način stizanja do pPCI centra, vreme proteklo od simptoma do stizanja u pPCI centar, vreme od stizanja u pPCI centar do završetka pPCI procedure, što su podaci koji bi trebali da se nalaze u Prijavnom listu za AKS. Prva od pomenutih analizirala je podatke za STEMI pacijente od početka 2007. do kraja 2009. godine, i našla najniži bolnički mortalitet kada je pacijent imao pPCI (Krljanac G.). U drugoj koja je obuhvatila sve AKS pacijente iz hospitalnog registra u periodu 2009-2014, gotovo svi rezultati se poklapaju. Studija je našla da je u periodu 2008-2014 godine u svim okruzima došlo do pada stopa mortaliteta od AIM, a indeks prosečne godišnje procentualne promene iznosio

je -7,3 ([IP95% -7,8 – -6,7]). Takođe je nađeno je da u Topličkom i Zlatiborskom okrugu nije došlo do statistički značnog pada mortaliteta od AIM, a sledeće najmanje smanjene zabeleženo je u Raškoj što se slaže sa studijom 2005-2019. Još jedan rezultat koji se poklapa i koji treba izdvojiti je da kada su u pitanju okruzi, najviši intrahospitalni mortalitet od STEMI imali su bolesnici iz Borskog okruga, a od svih AKS entiteta bolesnici iz Topličkog okruga. Zatim, nađeno je da najduže prosečno vreme od pojave simptoma do prijema u zdravstvenu ustanovu imaju STEMI bolesnici koji su došli SHMP u Zlatiborskom i Braničevskom okrugu, a da STEMI bolesnici iz Borskog okruga imaju najduže prosečno vreme transporta. Ovo može potvrditi objašnjenje visokog AKS mortaliteta koji je u ovim okruzima našla studija za 2005-2019.

U vezi sa rezultatom da u Republici Srbiji u periodu 2005-2019 smanjenje AKS mortaliteta korelira sa napretkom u lečenju, tj. povećanjem broja pPCI procedura, istraživanje Evropskog društva kardiologa koje je pratilo reperfuzionu terapiju kod STEMI pacijenata u 2010/2011 zabeležilo je veliki porast pPCI/milion stanovnika u gotovo svim zemljama koje su se priključile Stent For Life inicijativi: Bugarska, Egipat, Francuska, Grčka, Italija, Portugalija, Rumunija, Španija i Turska. Viđeno je da je povećanje broja pPCI procedura bilo praćeno smanjenjem mortaliteta kod STEMI pacijenata (Krsitensen et al.). Citirane su i druge brojne studije koje pad mortaliteta objašnjavaju napretkom u lečenju AKS pacijenata (Mannsverk J. et al., Hunziker L. et al., Grabowski M. et al., El-Menyar A. et al.).

Studija je našla da od 2016. godine nije bilo smanjenja AKS mortaliteta, što se slaže sa studijama iz nekih delove Sjedinjenih Američkih Država (SAD) i Ujedinjenog Kraljevstva (UK) (Benjamin EJ et al., Vos T. et al., Wang H. et al.). (Objašnjeno je time da je mortalitet od kardiovaskularnih bolesti dostigao tako nizak nivo (kao rezultat uspešnih javno-zdravstvenih intervencija u proteklih 50 godina), da je dalje opadanje mortaliteta veoma teško postići bez ciljanih i strateških javno-zdravstvenih mera, i značajnim napretkom u medicinskom zbrinjavanju i tretmanu (Lopez AD et al.).

Ukupno 6 studija koristilo je *age-period-cohort* analizu kod akutnog koronarnog sindroma, ishemijske bolesti srca ili kod akutnog infarkta miokarda: u Francuskoj za AIM, u Španiji za ishemijsku bolest srca (IBS), Japanu za IBS, Brazilu za AIM, Koreji za AIM i jedna *age-period-cohort* studija zemalja BRICSa (Brazil, Rusija, Indija, Kina, Južnoafrička Republika) za IBS (Gabet A., Ocana-Riola R. et al., Jhun HJ et al., Dos Santos J. et al., Chang J. et al., Ma E. et al.). Sve ove studije koristile su populacioni mortalitet i *age-period-cohort* analizu da

grafički i kvantitativno opišu trend mortaliteta kao rezultate istraživanja. Za Diskusiju rezultata sve pomenute studije kombinovale su raznolike dostupne podatke poput period zvaničnih reformi zdravstvene zaštite, informacije o intervencijama usmerenim na faktore rizika za IBS, istraživanja zdravlja stanovništva, politički kontekst, informacije o investicijama u zdravstvo, populacione podatke o incidenciji IBS/AKS/AIM, pa je prezentovano istraživanje u Srbiji, uz sve nedostatke, najtemeljnija age-period-cohort analiza AKS mortaliteta u literaturi.

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

1. Vasić A, Mandić-Rajčević S., Soldatović I. Digital health for improving management of acute coronary syndrome, *Medical youth* Vol. 74 No.6 (2023), DOI 10.5937/mp74-44394
2. Vasić A., Vasiljević Z., Mickovski-Katalina N.; Mandić-Rajčević S., Soldatović I. Temporal Trends in Acute Coronary Syndrome Mortality in Serbia in 2005–2019: An Age–Period–Cohort Analysis Using Data from the Serbian Acute Coronary Syndrome Registry (RAACS). *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, DOI 103390/ijerph192114457. (IF: 4.614; M22)

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

Doktorska disertacija „Analiza mortaliteta kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom u Srbiji u periodu od 2005. do 2019. godine“ Ane Vasić, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju trenda AKS mortaliteta prema polu, prema uzrastu i prema okruzima u Republici Srbiji u 15godišnjem periodu pre pandemije korona virusa, kao i razumevanju veze zbrinjavanja i lečenja sa ovim trendom. Stratifikacija trenda mortaliteta prema uzrastu, zatim identifikacija uzrasnih grupa sa nepovoljnim trendom, pa uključivanje prevalencije faktora rizika u uzrasnim grupama u analizu, mogla bi biti jednostavan alat u planiranju ciljanih javnozdravstvenih intervencija.

Po prvi put je za populaciju Republike Srbije upotrebljena *age-period-cohort* analiza, a ako posmatramo slučaj akutnog koronarnog sindroma - ovo je jedna od retkih studija u svetu u kojoj je *age-period-cohort* analiza primenjena na mortalitet od AKSa (ima ih ukupno 7 na svetu, gde su samo dve druge studije posmatrala *age-period-cohort* efekat kod AKSa pojedinačno za polove) (Zou Z. et al., Gabet A. et al., Ocana-Riola R. et al.). Posebno treba naglasiti da je pokazano da muškarci srednjih godina (slično studiji u Francuskoj) imaju neočekivano visok mortalitet od AKSa; diskutovano je da ovakva zavisnost kod muškog pola može biti posledica dugogodišnje visoke incidencije AKSa u populaciji muškaraca srednjih godina. Ovo se može iskoristiti za ciljane preventivne javno-zdravstvene mere u ovoj populaciji



(muškaraca mlađih od 55 godina). Uz to su efekti perioda koji mogu da procene uticaj izlaganja faktorima životne sredine, životnom stilu u okruženju i progresu u medicini, našli smanjenje AKS mortaliteta u sva tri posmatrana perioda: 2005-2009, 2010-2014 i 2015-2019, ali više u prva dva nego u trećem, što govori da dugogodišnje veliko opadanje AKS mortaliteta usled napretka u zbrinjavanju i lečenju, kao i zahvaljujući identifikaciji faktora rizika za AKSa koji se potom mogu ciljati, ne postoji. To se slaže sa studijama u svetu (Gupta R. et al., Benjamin EJ et al., Lopez AD et al., Vos T. et al., Wang H. et al.).

*Joinpoint* analiza identifikovala je okruge u kojima, i pored napretka u zbrinjavanju i lečenju AKS pacijenata, nije bilo smanjenja mortaliteta kod oba pola, kada se posmatra ceo period: Borski, Kolubarski, Zlatiborski i Pomoravski okrug. Ovi nalazi *joinpoint* analize potvrđeni su i na osnovu krive lokalnog *drifta* sa *net driftom* koju daje *age-period-cohort* analiza, gde je pomenutim okruzima dodat i Toplički u kom je smanjenje bilo vrlo malo u poređenju sa ostatkom Srbije. Ponuđeno je objašnjenje za ove nalaze poput problema u radu angio-sala i porastu incidencije AKSa u Pomoravskom okrugu. Za Zlatiborski okrug navedeno je da je ovaj okrug sve do otvaranja angio sale u Užicu u drugoj polovini 2011. godine, kao i Borski okrug, bio potpuno nepokriven u 90minutnom dometu PCI bolnica. Navedeno je da je 2011. godine počela je sa radom angio sala u Valjevu, ali da u 2013. godini nije radila 351 dan, u 2014. godini 102 dana, te da je to moglo da utiče na povećanje mortaliteta u Kolubarskom okrugu u muškoj populaciji u priodu 2015-2019.

Borski okrug se našao među okruzima sa najlošijim rezultatima za sva tri kriterijuma – pet okruga (20%) sa najvećom standardizovanom stopom mortaliteta kod oba pola (prvi kriterijum), pet okruga (20%) sa najmanjom godišnjom procentualnom promenom za ceo posmatrani period kod muškog pola (drugi kriterijum) i pet okruga (20%) sa najmanjom godišnjom procentualnom promenom za ceo posmatrani period kod ženskog pola. U vezi sa tim, citirana je studija u SAD koja je posmatrala više od 3000 okruga i našla da okruzi sa najvećim stopama IBS mortaliteta imaju i najveća povećanja GPP, a Borski okrug ima najviše stope incidencije AKSa u Srbiji za oba pola i sve uzraste, pa je predloženo da preventivne mere, nakon ispitivanja prevalencije faktora rizika u uzrasnim grupama Borskog okruga, treba ciljano primeniti. Do otvaranja PCI centra u Zaječaru 2013. godine Borski okrug bio je potpuno nepokriven okrug u 90minutnom dometu PCI bolnice, a 2014. godine zabeležen je zastoj angio sale od čak 180 dana, te da je zastoj u radu angio-sale verovatno doprineo većem broju smrtnih ishoda u Borskom okrugu, i da kao u ostalim okruzima zahteva intervenciju zdravstvenih vlasti (Ministarstva zdravlja) prema isporučiocima medicinske opreme.

Grafički je prikazan i analiziran efekat uzrasta u pet okruga sa najlošijim rezultatima - prosečnim stopama AKS mortaliteta u posmatranom periodu (izuzimajući Beograd koji je odvojeno analiziran), za muški i pojedinačno za ženski pol. Pored pomenutog Borskog okruga, rasvetljeno je i da najveću razliku u odnosu na prosek u Srbiji ima Raški okrug, sa dramatično većim rastućim gradijentom mortaliteta počev od starijih od 50 godina kod muškog pola, i starijih od 55 godina kod ženskog pola. Navedeno je da u Raškoj koja zahvata središnji deo Ibarske doline i delove planina Kopaonik i Golija, postoji problem nepristupačnosti geografskog terena, brzina vožnje je ograničena, pa ozbiljnost bolesti može biti razlog velike stope AKS mortaliteta u populaciji Raške, iako je incidencija na nivou incidencije u Beogradu, i da zbog vremena potrebnog da se stigne do zdravstvenog centra, verovatno postoji i odlaganje poseta internisti u ovoj populaciji.

Važan nalaz ove studije je da su krive efekta uzrasta u Beogradskom okrugu i u Srbiji, i kod muškog i od ženskog pola, identičnog oblika, sa kvantitativnim skokom po y-osi. Navedeno je da je razlog verovatno taj što populacija Beogradskog okruga čini skoro četvrtinu ukupne populacije Srbije, pa najbolje opisuje stanje u Srbiji, ali i taj što je u Beogradskom okrugu u većoj meri došlo do promena koje su imale za cilj poboljšanje prehospitalnog i hospitalnog zbrinjavanja AKS pacijenata.

Rezultati ove studije pokazuju korelaciju broja izvedenih pPCI procedura i AKS mortaliteta: u odnosu na 2006. godinu, broj pPCI procedura se u 2019. povećao 8 puta, tj. 8,6 puta kada se posmatra broj pPCI na million stanovnika, a AKS mortalitet se u tom period smanjio za više od 40%. Ipak, analiza AKS mortaliteta prema okruzima i informacije o organizacija STEMI mreže u Republici Srbiji (iz raznih izvora korišćenih u ovoj stufiji) ukazuju da postoje okruzi vezani za sale koje rade samo u jednoj smeni, samo radnim danima i/ili su van 90minutnog dometa, a neke beleže i veliki zastoj u radu.

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 veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Ane Vasić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 21.03.2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dejana Vuković

---

Docent dr Željka Stamenković

---

Docent dr Nemanja Đenjić

---

Mentor:

Prof. dr Ivan Soldatović

---

Komentor:

VNS dr Stefan Mandić-Rajčević

---