

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 06.09.2021. godine, broj 9700/16-NR, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Ispitivanje očuvanosti kardiopulmonalne sprege i njene prediktivne uloge u odgovoru na resinhronizacionu terapiju kod bolesnika sa srčanom slabošću“**

kandidata dr Nikole Radovanovića, zaposlenog u Pejsmejker centru Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije. Mentor je prof. dr Siniša Pavlović, a komentor prof. dr Mirjana Platiša.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Goran Milašinović, internista – kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Tatjana Pekmezović, redovni profesor, Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Dragan Đurić, redovni profesor, Institut za medicinsku fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
4. Prof. dr Branislava Ivanović, internista – kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
5. Prof. dr Slobodan Obradović, internista – kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet 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 dr Nikole Radovanovića napisana je na ukupno 59 strana, uz poštovanje Uputstva o obliku i sadržaju doktorske disertacije koja se brani na Univerzitetu u Beogradu (Uputstvo objavio Univerzitet u Beogradu 2019. godine). Disertacija je podeljena na sledeća

poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. Disertacija sadrži ukupno 8 tabela i 10 slika. Doktorska disertacija sadrži i sažetak na srpskom i engleskom jeziku, izjavu zahvalnosti, biografiju kandidata, podatke o komisiji, te Izjavu o autorstvu, Izjavu o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada i Izjavu o korišćenju.

U **uvodu** je temeljno sagledana organizacija i uloga autonomnog nervnog sistema, pre svega u kontroli srčane funkcije, kao i metode koje se koriste za ispitivanje njegove aktivnosti. Definisana je srčana slabost, navedena su aktuelna saznanja vezana za patofiziologiju ove bolesti, uz isticanje poremećaja autonomne ravnoteže, te navedeni savremeni pristupi u lečenju srčane slabosti. Takođe, posebno su istaknuta dosadašnja saznanja vezana za kardio-respiratorne interakcije, kako kod zdravih osoba, tako i kod bolesnika sa srčanom slabošću, obrađene su linearne i nelinearne metode koje se koriste za njihovu analizu, kao i za analizu pojedinačnih srčanih, odnosno respiratornih signala.

**Ciljevi rada** su precizno definisani i taksativno navedeni. Najpre, ovo istraživanje teži da ispita pojedinačne srčane i respiratorne signale, kao i njihovu interakciju kod bolesnika sa srčanom slabošću i redukovanom ejakcionom frakcijom leve komore. Analiza ovih signala za cilj ima i definisanje parametara koji će omogućiti klasifikovanje ovih bolesnika na načine koji do sada nisu korišćeni. Takođe, ovo istraživanje obuhvata određivanje i praćenje parametara autonomne funkcije pre i nakon ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера kod ovih bolesnika, sa ciljem definisanja parametara koji su sposobni da preoperativno izdvoje bolesnike koji će imati korist od navedene terapijske procedure, odnosno analizu dinamike promena vrednosti ovih parametara odvojeno kod onih koji će povoljno odreagovati na resinhronizacionu terapiju srčane slabosti, i onih kod kojih progresija bolesti neće biti zaustavljena nakon ugradnje aparata.

U poglavlju **materijal i metode** su jasno navedeni kriterijumi za uključivanje odnosno isključivanje iz studije, detaljno je opisan protokol eksperimenta, kao i oprema koja je korišćena tokom ispitivanja. Temeljno su obrađene sve, i linearne i nelinearne metode analize pojedinačnih signala, odnosno kardio-respiratornih interakcija. Poseban prostor je dat opisu statističkih metoda korišćenih prilikom analize podataka. Naglašeno je da je Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu potvrdio da je istraživanje u skladu sa etičkim načelima Helsinške deklaracije i načelima Etičkog komiteta samog fakulteta, te da su svi ispitanici dali pisani pristanak pre uključivanja u studiju.

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. S obzirom da se u ovoj disertaciji po prvi put obrađuju pojedine teme, u diskusiji su pružena i obrazloženja za koje autor smatra da suštinski objašnjavaju dobijene rezultate.

**Zaključci** sažeto i taksativno prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 158 reference. Ističe se savremenost literature, koja adekvatno prati tekst disertacije.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

Prema članu 9 Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18), izvršena je provera originalnosti doktorske disertacije pod nazivom „Ispitivanje očuvanosti kardiopulmonalne sprege i njene prediktivne uloge u odgovoru na resinhronizacionu terapiju kod bolesnika sa srčanom slabošću“ dr Nikole Radovanovića, korišćenjem programa iThenticate. Utvrđeno je da je procenat podudarnosti (Similarity index) 7%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je u najvećoj meri podudaranja opšte terminologije praćenog problema srčane slabosti i uticaja primenjene resinhronizacione terapije u lečenju ovih bolesnika, delom navođenjem ličnih imena i titula, a analiza je utvrdila da nije bilo akademske nekorektnosti, ni u navođenju rezultata drugih istraživača, ni u navođenju rezultata sopstvenih istraživanja, posebno onih koji su objavljeni kao neophodni uslov za finalizaciju ove disertacije.

## **C) Kratak opis postignutih rezultata**

Pojedinačne srčane i respiratorne signale, kao i kardio-respiratorne interakcije ispitivane su kod bolesnika sa srčanom slabošću i redukovanom ejectionom frakcijom leve komore, podeljenih u odnosu na karakteristike srčanog ritma u 3, po polu i starosti mešovane grupe bolesnika, uz poređenje sa kontrolnom grupom. Grupe bolesnika u kojima je kao osnovni srčani ritam beležen sinusni (HF-Sin), sinusni sa komorskim ekstrasistolama (HF-VES), odnosno atrijska fibrilacija (HF-AF), nisu se značajno razlikovale u NYHA klasi. Bolesnici iz HF-Sin grupe su imali značajno nižu prosečnu srčanu frekvenciju u odnosu na bolesnike iz grupa HF-VES i HF-AF, kao i u odnosu na zdrave kontrole, dok je frekvencija disanja bila statistički značajno viša kod bolesnika sa srčanom slabošću i aritmijama u odnosu na

kontrolnu grupu. Entropija uzorka srčanog signala se značajno razlikovala među svim grupama ispitanika, najviše vrednosti su zabeležene u HF-AF grupi, dok je regularnost srčanog ritma bila najveća kod bolesnika iz HF-VES grupe. Entropija uzorka respiratornog signala je bila najviša kod zdravih kontrola i kod bolesnika sa srčanom slabošću i atrijskom fibrilacijom, dok je respiratorni ritam pokazao najveću regularnost među bolesnicima iz HF-Sin i HF-VES grupe. Koherenca je bila statistički značajno snižena kod svih bolesnika sa srčanom slabošću. Takođe, i bidirekciona interakcija kardijalnog i respiratornog signala je bila redukovana kod svih bolesnika sa srčanom slabošću, uz izraženiji uticaj srčanog rada na disanje nego obrnuto, što statističku značajnost postiže u HF-VES grupi. Analiza unakrsne entropije uzorka pokazala je najveću sinhronizaciju srčanog i respiratornog signala kod bolesnika iz HF-VES grupe, dok je stepen njihove asinhronije bio najviši u HF-AF grupi.

U daljoj analizi varijabilnost srčanog ritma je ispitivana u grupi bolesnika sa srčanom slabošću koji su bili u sinusnom ritmu bez pretkomorskih i komorskih poremećaja ritma, uz poređenje sa kontrolnom grupom. Kod ovih bolesnika vrednosti parametara dobijenih primenom linearnih metoda analize varijabilnosti srčanog ritma, i vremenskog i frekvencijskog domena, bile su statistički značajno redukovane u odnosu na zdrave kontrole. Parametri varijabilnosti srčanog ritma koji su dobijeni primenom nelinearnih metoda su se takođe uglavnom statistički značajno razlikovali između grupe bolesnika i zdravih kontrola, uz nekoliko parametara, poput  $C_{up}$ ,  $C_{down}$  i kratkodometnog skalirajućeg eksponenta  $\alpha_1$ , kod kojih značajna razlika nije zabeležena. Asimetrija srčanog ritma je kod bolesnika sa srčanom slabošću bila očuvana.

Primenom klaster analize dobijen je parametar  $\alpha_1/\alpha_2$ , tj. odnos kratkodometnog i dugodometnog skalirajućeg eksponenta, sposoban da u grupi bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom izdvoji četiri klastera, do kojih nije moguće doći primenom nekog kliničkog parametra, poput ejsione frakcije leve komore ili NYHA klase, ili neke druge linearne ili nelinearne mere autonomne kontrole srčanog rada. Multipla regresiona analiza je kao statistički značajne prediktore odnosa  $\alpha_1/\alpha_2$  kod bolesnika sa srčanom slabošću izdvojila relativnu spektralnu komponentu visoke frekvencije, relativnu spektralnu komponentu veoma niske frekvencije, ejsionu frakciju leve komore, prirodni logaritam ukupne spektralne snage (normalizovana ukupna spektralna snaga) i frekvenciju disanja.

U ovom istraživanju je kod 47 bolesnika sa ugrađenim resinhronizacionim pejsmejkerom, sa ili bez defibrilatorske funkcije, učinjeno kontrolno beleženje srčanog i respiratornog signala

nakon godinu dana, kao i ehokardiografska i klinička procena efekta resinhronizacione terapije. Za 27 bolesnika je, na osnovu ispunjenosti i ehokardiografskih i kliničkih kriterijuma, utvrđeno da su povoljno odgovorili na resinhronizacionu terapiju srčane slabosti, i oni su svrstani u grupu CRT „rispondera“, a preostalih 20 bolesnika u grupu „nerispondera“. Kliničke karakteristike se nisu značajno razlikovale među grupama budućih CRT „rispondera“ i „nerispondera“ na početku istraživanja, osim što je među bolesnicima koji neće imati koristi od resinhronizacione terapije bilo značajno više onih sa ishemijskom bolešću srca. Nakon godinu dana, postojala je statistički značajna razlika u ejectionoj frakciji leve komore, NYHA klasi i pređenoj distanci na šestominutnom testu hodu između grupa CRT „rispondera“ i „nerispondera“. Na kontrolnom snimanju je kod svih ispitanika registrovana statistički značajno niža srčana frekvencija, ali kompleksnost RR intervala se nije značajno menjala ni kod CRT „rispondera“ ni kod CRT „nerispondera“. Ipak, vrednosti entropije uzorka srčanog signala su i na preoperativnom i na kontrolnom snimanju bile više u grupi CRT „nerispondera“, bez dostizanja statističke značajnosti, uz kretanja vrednosti ovog parametra u suprotnim smerovima na kontrolnom snimanju u ove dve grupe bolesnika. Statistički značajna razlika u vrednostima  $\alpha_1(\text{RR})$  između CRT „rispondera“ i „nerispondera“ zabeležena je na kontrolnom, a  $\alpha_2(\text{RR})$  na preoperativnom snimanju. Dugodometni skalirajući eksponent vremenskog niza RR intervala je i jedini parametar čije su se vrednosti, registrovane na preoperativnom snimanju signala, značajno razlikovale među grupama budućih CRT „rispondera“ i „nerispondera“. Frekvencija disanja se preoperativno nije značajno razlikovala između grupa budućih CRT „rispondera“ i „nerispondera“, da bi se na kontrolnom snimanju u grupi „rispondera“ zabeležio značajan pad, a u grupi „nerispondera“ blagi porast vrednosti ovog parametra, tako da se godinu dana nakon ugradnje aparata dostiže statistički značajna razlika u frekvenciji disanja između ove dve grupe bolesnika. Entropija respiratornog signala je kod svih ispitanika nakon godinu dana rasla, ali intenzivnije u grupi CRT „nerispondera“, uz dostizanje statistički značajno viših vrednosti ovog parametra na kontrolnom u odnosu na preoperativno snimanje. Na kontroli se beleži porast respiratornih skalirajućih eksponenata kod svih bolesnika, sa izuzetkom  $\alpha_1(\text{Resp})$  kod CRT „nerispondera“. Tokom praćenja, kardiopulmonalna sinhronizacija je bila očuvana kod CRT „rispondera“.

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

U ovom istraživanju nije bilo statistički značajne razlike u srčanoj frekvenciji među bolesnicima sa srčanom slabošću koji su funkcionalno pripadali različitim NYHA grupama, dok su u prethodnim studijama više vrednosti srčane frekvencije bile povezane sa nižim

funkcionalnim kapacitetom bolesnika (Hori i sar., 2012). Takođe, prethodne studije su pokazale da su u hroničnoj srčanoj slabosti više vrednosti respiratorne frekvencije povezane sa lošijim funkcionalnim kapacitetom, odnosno NYHA klasom, i sa nižom ejectionom frakcijom leve komore (Forleo i sar., 2015), dok u ovom ispitivanju bolesnici funkcionalno NYHA III klase jesu imali statistički nižu ejectionu frakciju, ali frekvencija disanja, iako viša, nije bila statistički značajno viša u odnosu na bolesnike NYHA II klase. Među bolesnicima sa srčanom slabošću, najveće vrednosti entropije srčanog ritma, više i od zdravih kontrola, zabeležene su u grupi bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, na šta je ukazano i u prethodnim istraživanjima (Horie i sar., 2018). Dodatno, pokazano je da je srčani ritam kod bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom, sa ili bez komorskih ekstrasistola, značajno regularniji u odnosu na zdrave kontrole. Takođe, istaknuto je da je respiratorni ritam statistički značajno regularniji kod bolesnika sa srčanom slabošću koji nisu u atrijalnoj fibrilaciji u odnosu na zdrave kontrole, što do sada nije ispitivano. Rezultat da je respiratorna sinusna aritmija redukovana kod svih bolesnika sa srčanom slabošću odgovara nalazima prethodnih studija (Florea i sar., 2014). Redukcija linearnih parametara varijabilnosti srčanog ritma kod bolesnika sa srčanom slabošću prisutna je i u ovom, i u prethodnim istraživanjima (Tsai i sar., 2020). Za razliku od rezultata studije koju su sprovedeli Karmakar i saradnici 2009. godine, kod bolesnika uključenih u ovo istraživanje je, u odnosu na zdrave kontrole, postojala statistički značajna redukcija vrednosti Poenkare plot deskriptora. Poenkare plot analiza je potvrdila očuvanost asimetrije srčanog ritma kod bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom (Rohila i sar., 2020). Primenom metode detrendovanih fluktuacija, dobijene su više vrednosti kratkodomnog skalirajućeg eksponenta  $\alpha_1$  kod bolesnika sa srčanom slabošću i sinusnim ritmom, dok su u većini sprovedenih studija vrednosti ovog parametra u srčanoj slabosti redukovane (Mizobuchi i sar., 2021; Patel i sar., 2017), mada je profesor Kamath dinamiku  $\alpha_1$ , sličnu onoj viđenoj u našoj studiji, pokazao u svom istraživanju (Kamath, 2015). U ovom istraživanju, kao i u većini drugih studija, vrednosti dugodomnog skalirajućeg eksponenta  $\alpha_2$  statistički su značajno više kod bolesnika sa srčanom slabošću u odnosu na zdrave kontrole (Tsai i sar., 2020), mada najnovija ispitivanja ukazuju da vrednosti ovog parametra zavise od toga da li se radi o srčanoj slabosti sa očuvanom ili redukovanom ejectionom frakcijom leve komore (Mizobuchi i sar., 2021).

Treba naglasiti da je ovo prvo istraživanje dizajnirano i sprovedeno sa ciljem da se ispituju kardio-respiratorne interakcije i pojedinačne osobine srčanog i respiratornog signala kod bolesnika sa srčanom slabošću i redukovanom ejectionom frakcijom leve komore, kao i da se

utvrde efekti resinhronizacione terapije na kompleksnost ovih signala i povezanost kardiovaskularnog i respiratornog sistema kod ovih bolesnika. Prema tome, dobar deo dobijenih rezultata prikazanih u ovoj disertaciji i nije moguće direktno porediti sa rezultatima do kojih su drugi istraživači došli, ali kvalitet disertacije upravo leži u temeljnoj analizi do sada neobrađene, ili skromno obrađene teme, te pruženim mogućim objašnjenjima, odnosno fiziološkim i patofiziološkim mehanizmima koji su zaslužni za takve rezultate. Ovo se, pre svega odnosi na rezultate analize udaljenih promena parametara autonomne funkcije nakon ugradnje resinhronizacionog pejsmejkera, uz odvojenu analizu u grupama bolesnika koji su povoljno odreagovali na ovu terapiju i onih kod kojih CRT nije zaustavio progresiju bolesti.

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

1. **Radovanović NN**, Pavlović SU, Milašinović G, Platiša MM. Effects of cardiac resynchronization therapy on cardio-respiratory coupling. *Entropy*. 2021; 23:1126. doi: 10.3390/e23091126
2. Platiša MM, **Radovanović NN**, Kalauzi A, Milašinović G, Pavlović SU. Differentiation of heart failure patients by the ratio of the scaling exponents of cardiac interbeat intervals. *Front Physiol*. 2019; 10:570. doi: 10.3389/fphys.2019.00570.
3. **Radovanović NN**, Pavlović SU, Milašinović G, Kirćanski B, Platiša MM. Bidirectional cardio-respiratory interactions in heart failure. *Front Physiol*. 2018; 9:165. doi:10.3389/fphys.2018.00165

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

Doktorska disertacija „Ispitivanje očuvanosti kardiopulmonalne sprege i njene prediktivne uloge u odgovoru na resinhronizacionu terapiju kod bolesnika sa srčanom slabošću“ dr Nikole Radovanovića, obrađuje jednu izuzetno važnu, aktuelnu, a dovoljno neistraženu temu, jednim celovitim, inovativnim i multidisciplinarnim pristupom. Ciljevi zadati na početku istraživanja su bili izuzetno ambiciozni i široko postavljeni, i išli su od primene različitih tradicionalnih linearnih i aktuelnih nelinearnih metoda analize vremenskih serija u ispitivanju respiratornih odnosno srčanih signala, do pune potencijalne kliničke primene analize autonomne funkcije navedenim metodama, pre svega u pogledu preoperativnog odvajanja bolesnika koji će imati benefit od ugradnje resinhronizacionog pejsmejkera od onih koji neće imati koristi od ovog vida terapije srčane slabosti. Istraživanje je pravilno metodološki postavljeno i sprovedeno prema svim principima naučnog istraživanja. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i

upotpunjeni jasnim i informativnim priložima. Diskusija je bogata, sistematična i ne prikazuje samo poređenje sa rezultatima do sada sprovedenih studija, već pruža moguća objašnjenja i osvetljava pun značaj dobijenih rezultata u ovom istraživanju. Zaključci izvedeni iz rezultata su precizno i taksativno navedeni i pružaju jasne odgovore na prethodno postavljene ciljeve istraživanja.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji bogati naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Nikole Radovanovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 17.09.2021.

Članovi Komisije:

Prof. dr Goran Milašinović

---

Prof. dr Tatjana Pekmezović

---

Prof. dr Dragan Đurić

---

Prof. dr Branislava Ivanović

---

Prof. dr Slobodan Obradović

---

Mentor:

Prof. dr Siniša Pavlović

---

Komentor:

Prof. dr Mirjana Platiša

---