

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.3.2024. godine, broj 19/XXII-3/3-ИЂ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Komparacija senzitivnosti VSG-CRI skora i modifikovanog VSG-CRI skora u proceni kardijalnog rizika u hirurgiji abdominalne aorte“

kandidata dr Ivane Đokić, zaposlene u Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“.

Mentor je prof. dr Miomir Jović. Komentor je prof. dr Nenad Ilijevski.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandra Nikolić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Predrag Gajin, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Doc. dr Dragana Unić-Stojanović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
4. Prof. dr Biljana Miličić, Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu
5. Prof. dr Jasna Jevđić, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Ivane Đokić napisana je na ukupno 110 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, metode istraživanja, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalaze ukupno 52 tabele i 17 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na

srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i Izjave o autorstvu, istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada i Izjavu o korišćenju.

U uvodu je dat opis aneurizmatске bolesti abdominalne aorte i aortoilijačne okluzivne bolesti, sa posebnim osvrtom na metode lečenja. Jasno su definisani glavni neželjeni kardijalni događaji (eng. major adverse cardiac events, MACEs) i istaknut je uticaj aktiviranih patofizioloških mehanizma na njihov nastanak i razvoj tokom otvorene hirurške rekonstrukcije aneurizme abdominalne aorte i aortoilijačne okluzivne bolesti. Detaljno je opisana procena kardijalnog rizika kod bolesnika koja obuhvata kategorizaciju operacija po hitnosti, kliničke prediktore kardiovaskularnog rizika i ACC/AHA algoritam preoperativne anesteziološke procene bolesnika za elektivnu hirurgiju abdominalne aorte. Takođe, predstavljeni su najznačajniji sistemi (indexi) za predikciju kardijalnog rizika kod bolesnika. Indeks kardijalnog rizika vaskularne studijske grupe (eng. Vascular Study Group Cardiac Risk Index, VSG-CRI) izdvojio se kao standardni index za predikciju kardijalnog rizika u vaskularnoj hirurgiji uključujući devet prediktora za pojavu kompozitnog MACE: starost bolesnika, koronarnu arterijsku bolest, kongestivnu srčanu insuficijenciju, hroničnu opstruktivnu bolest pluća, insulin zavisni dijabetes, nivo kreatinina $\geq 1.8\text{mg/dl}$, dugoročnu terapiju β -blokatorima, navike pušenja i istoriju aortokoronarnog bajpas grafta (CABG) ili perkutane koronarne intervencije (PCI). Istovremeno ukazano je na povezanost ehokardiografskih parametara ejeckione frakcije leve komore (LVEF) i segmentnih ispada u kinetici zidova leve komore (LVWMA) i nastanka MACEs perioperativno.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se iz: utvrđivanja incidence kompozitnog MACE (poremećaji ritma, infarkt miokarda, kongestivna srčana insuficijencija) i incidence pojedinačnih kardijalnih događaja u kohorti bolesnika podvrgnutih hirurgiji abdominalne aorte; validacije VSG-CRI skora na kohorti bolesnika podvrgnutih elektivnoj otvorenoj hirurškoj rekonstrukciji infrarenalne aneurizme abdominalne aorte (OAAA) i hirurškoj rekonstrukciji aorte usled aortoilijačne bolesti; kreiranja modifikovanog VSG-CRI (M VSG-CRI) modela uključivanjem ehokardiografskih parametara LVEF i LVWMA u analizu radi poboljšanja diskriminatorne moći VSG-CRI u predikciji MACEs u hirurgiji abdominalne aorte i komparacije senzitivnosti VSG-CRI skora i M VSG-CRI skora u predikciji kardijalnog rizika u hirurgiji abdominalne aorte.

U poglavlju **metode istraživanja** je navedeno da se radi o prospektivnoj, opservacionoj studiji, koja je sprovedena u Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje. Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje u studiju i isključivanje iz studije, kao i način prikupljanja demografskih i kliničkih podataka od interesa. Studija je obuhvatila 271 bolesnika, koji su u opštoj ili kombinovanoj anesteziji bili podvrgnuti elektivnoj otvorenoj hirurškoj rekonstrukciji infrarenalne aneurizme abdominalne aorte (OAAA) ili hirurškoj rekonstrukciji aorte usled aortoilijačne bolesti. Dat je detaljan opis varijabli za izračunavanje VSG-CRI skora i opis preoperativnih ehokardiografskih obeležja posmatranja. Definisani su glavni neželjeni kardijalni događaji nastali intraoperativno i postoperativno kao obeležja posmatranja. Detaljno su opisane i statističke metode koje su korišćene za deskriptivnu i analitičku obradu podataka. Ova studija je sprovedena u skladu s Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od Etičkog odbora Instituta za kardiovaskularne bolesti „

Dedinje“ i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi ispitanici su dali pismeni pristanak pre uključenja u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno i jasno su predstavljeni i opisani svi dobijeni rezultati. Rezultati su grupisani u šest potpoglavlja, koja se odnose na: opšte demografske i kliničke karakteristike bolesnika; preoperativne ehokardiografske parametre; glavne postoperativne neželjene kardijalne događaje; glavne intraoperativne neželjene kardijalne događaje; glavne neželjene kardijalne događaje kod bolesnika ukupno u intraoperativnom ili postoperativnom periodu i glavne neželjene kardijalne događaje kod bolesnika u oba posmatrana perioda (i intraoperativno i postoperativno).

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, a koji su definisani ciljevima.

Literatura sadrži spisak od 158 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije autora Ivane Đokić, utvrđeno je da procenat podudarnosti teksta, odnosno Similarity index iznosi 2%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

U ovoj doktorskoj disertaciji validiran je originalni VSG-CRI skor na populaciji bolesnika podvrgnutih hirurgiji abdominalne aorte u našoj populaciji i kreiran je modifikovan VSG-CRI skor uključivanjem ehokardiografskih parametara u multivarijabilnu regresionu analizu. Upoređena je senzitivnost u proceni kardijalnog rizika (predikcija MACEs) originalnim i modifikovanim VSG-CRI skorom u hirurgiji abdominalne aorte. Većina bolesnika (73.8%) u studiji podvrgnuta je OAAA, a ostali (26.2%) aortnoj rekonstrukciji usled aortoilijačne bolesti. Ova prospektivna opservaciona studija je pokazala da je kompozitni postoperativni MACE registrovan u 61 bolesnika (22.5%). Postoperativni poremećaji ritma registrovani su kod 53 bolesnika (19.6%), infarkt miokarda kod 5 bolesnika (1.8%) i kongestivna srčana insuficijencija kod 9 bolesnika

(3.3%). Segmentni ispadi u kinetici leve komore registrovani su preoperativno kod 107 bolesnika (39.5%), a 13 bolesnika (4.8%) imalo je redukovanu LVEF<40%. Istraživanje je pokazalo da su u grupi sa postoperativnim MACEs bili značajno zastupljeniji bolesnici sa komorbiditetima koronarnom arterijskom bolesti (73.8% vs. 39.5%, $p<0.001$), hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (24.6% vs 9%, $p=0.001$) i prethodnom koronarnom revaskularizacijom (54.1% vs 26.7%, $p<0.001$). Postoperativni MACEs registrovani su kod 38 bolesnika (62.3%) koji su imali segmentne ispade u kinetici LV. Zastupljenost bolesnika sa segmentnim ispadom u kinetici LV bila je značajno veća u grupi bolesnika sa postoperativnim MACEs, u odnosu na grupu bolesnika bez postoperativnih komplikacija (62.3% vs. 32.9%, $p<0.001$). Bolesnici sa EFLV<40% bili su značajno zastupljeniji u grupi bolesnika koja je razvila postoperativne MACEs (11.5% vs. 2.9%, $p=0.006$). Multivarijabilna regresiona analiza korišćena je za validiranje originalnog VSG-CRI skora i kreiranje M VSG-CRI skora a kao nezavisne prediktore postoperativnih MACEs izdvojila je VSG-CRI skor OR 1.46 95% CI (1.21–1.77) $p<0.001$ i LVWMA OR 2.76 95% (1.46–5.23) $p=0.002$. Bolesnici sa LVWMA imali su 2.76 puta veći rizik za pojavu postoperativnih MACEs u odnosu na bolesnike bez LVWMA. Modifikovani skor dobijen je dodavanjem vrednosti tri, shodno težinskom koeficientu za LVWMA kod bolesnika sa LVWMA. Modifikovani skor pokazao je veću senzitivnost, odnosno veću diskriminatornu sposobnost za predikciju postoperativnih MACEs u poređenju sa originalnim VSG-CRI skorom u detekciji MACEs nakon hirurije abdominalne aorte (AUC 0.74; 95% CI 0.68–0.81; $p<0.001$ vs. AUC 0.70; 95% CI 0.63–0.77; $p<0.001$). M VSG-CRI skor detektovao je više postoperativnih kardijalnih komplikacija u odnosu na originalni VSG-CRI skor, kod bolesnika svih nivoa rizika, a najveću prednost u predikciji postoperativnih MACEs pokazao je u grupi bolesnika sa visokim kardijalnim rizikom. Intraoperativni MACEs registrovani su kod 60 bolesnika (22.1%). Bolesnici sa preoperativnim LVWMA bili su zastupljeniji u grupi bolesnika sa intraoperativnim MACEs, u odnosu na grupu bolesnika bez intraoperativnih MACEs (58.3% vs. 34.1%). Incidenca kompozitnog MACEs ukupno u intraoperativnom ili postoperativnom periodu hospitalizacije iznosila je 31%. U grupi bolesnika sa MACEs ukupno (intraoperativno ili postoperativno) bili su zastupljeniji bolesnici sa koronarnom arterijskom bolesti, HOBP, kao i bolesnici sa istorijom revaskularizacije miokarda u poređenju sa grupom bolesnika bez kardijalnih komplikacija. Takođe, bolesnici sa LVWMA bili su zastupljeniji u grupi bolesnika sa MACEs ukupno, u odnosu na grupu bolesnika bez kardijalnih komplikacija (56% vs. 32.1%). Diskriminatorna sposobnost M VSG-CRI skora za predikciju MACEs ukupno bila je veća u odnosu na VSG-CRI skor (AUC 0.71; 95% CI (0.64-0.77), $p<0.001$ vs. AUC 0.68; 95% CI (0.61-0.74), $p<0.001$). Najveću prednost u detekciji MACEs ukupno modifikovani skor pokazao je kod bolesnika sa intermedijarnim kardijalnim rizikom (46.6% vs. 39.4%). Incidenca kompozitnog MACE u oba posmatrana perioda (i intraoperativno i postoperativno) kod bolesnika je iznosila 13.7%. Bolesnici sa LVWMA bili su takođe zastupljeniji u grupi bolesnika sa MACEs u oba posmatrana perioda u odnosu na grupu bolesnika bez kardijalnih komplikacija u oba perioda posmatranja (70.3% vs 34.6%). Senzitivnost M VSG-CRI skora za predikciju kardijalnih komplikacija u oba posmatrana perioda kod bolesnika bila je veća u odnosu na originalni VSG-CRI skor, AUC 0.77 vs. AUC 0.70.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Incidenca kompozitnog postoperativnog MACE u ovom istraživanju bila je 22.5%, što je uporedivo sa incidencom MACEs postoperativno u studiji Bertges i sar. (2010), gde je incidencija kompozitnog postoperativnog MACE iznosila 19.3% u derivacionoj kohorti, a 22.6% u validacionoj kohorti bolesnika podvrgnutih OAAA. Poremećaj ritma koji je zahtevao medikamentni tretman ili kardioverziju, bio je najučestalija postoperativna komplikacija i registrovan je kod 53 bolesnika (19.6%) u ovoj studiji što je uporedivo sa incidencom aritmija u vaskularnoj hirurgiji publikovanoj u literaturi 11-29.3% (*Feringa i sar., 2007; Winkel i sar., 2010*). Incidencija IM u ovoj studiji nakon hirurģije abdominalne aorte iznosila je 1.8%, što je niža incidencija u odnosu na istraživanje Bertges i sar. (2016), gde je incidencija IM nakon OAAA iznosila 4.3%, a nakon hirurģske rekonstrukcije aorte supraingvinalnim bajpasom 3.1%. Takođe, zabeležena incidencija postoperativne kongestivne srčane insuficijencije 3.3% bila je komparabilna sa incidencom srčane insuficijencije zabeležene u literaturi kod bolesnika nakon nekardijalne hirurģije (*Gualandro i sar., 2023*). Incidencija kompozitnog intraoperativnog MACE u hirurģiji abdominalne aorte, zabeležena je u 22.1% bolesnika, sa predominantom zastupljenošću poremećaja ritma 20.3%. Aritmija je najčešća kardijalna komplikacija tokom opšte anestezije sa zabeleženom incidencom u literaturi do 70.2% tokom različitih vrsta hirurģije (*Forrest i sar., 1992*). Nastanak aritmija se povezuje sa anestezijom, preoperativnim zdravstvenim stanjem bolesnika, vrstom operativnog zahvata i većom incidencom ventrikularnog poremećaja ritma kod bolesnika sa oboljenjima srca (*Bertrand i sar., 1971*). Iako je publikovan značajan broj studija koje su naglasile ulogu preoperativne transtorakalne ehokardiografije u predikciji MACEs nakon nekardijalne hirurģije kod bolesnika sa redukovanom LVEF i prisustvom LVWMA (*Kazmers i sar. 1988., Halm i sar. 1996., Rohde i sar. 2001.*), pregledom literature nije pronađena nijedna studija koja je proučavala ulogu LVWMA kao potencijalnog prediktora varijable za VSG-CRI skor. Inače, mali je broj studija u literaturi koji je proučavao potencijalne varijable prediktore za VSG-CRI skor. Nedavna studija koja je uključila parametre kao što su supraingvinalna hirurģija, urgentnost operacije, prisustvo anemije, hipertenzije i terapije statinima, ACEI/ARB i aspirinom, nije uspela da izdvoji varijable prediktore za poboljšanje prediktivnosti VSG-CRI modela (*Gualandro i sar., 2017*). Za razliku od studija koje su prikazale nepreciznu diskriminatornu moć VSG-CRI skora u predikciji postoperativnih MACEs kod bolesnika različitog kardijalnog rizika (*Galyfos i sar.; 2015, Smeili i sar., 2015; Gualandro i sar., 2017*), studija Brooke i sar. (2017) je potvrdila preciznost diskriminatorne sposobnosti VSG-CRI skora u predikciji MACEs, što je u skladu sa rezultatima ovog istraživanja. Ovo istraživanje je izdvojilo LVWMA kao prediktor pojave MACEs i pokazalo da je modifikovani VSG-CRI skor, koji je kao varijablu uključio segmentni ispad u kinetici LV, prikazao veću diskriminatornu moć u predikciji MACEs za bolesnike svih nivoa kardijalnog rizika u odnosu na originalni skor. Rezultati ovog istraživanja su konzistentni sa prospektivnom studijom Poldermans i sar. (1994) koja je identifikovala nove segmentalne promene u kinetici LV tokom preoperativne stres ehokardiografije, kao prediktore kardijalnih događaja nakon velike vaskularne hirurģije (OR 6.2, CI 1.5-25.1), a koji su poboljšali kliničku stratifikaciju

kardijalnog rizika (*Poldermans i sar., 1995*). Multivarijabilna analiza u našoj studiji nije izdvojila sniženu funkciju leve komore (LVEF<40%) kao prediktor razlike za pojavu MACEs, što je u skladu za rezultatima studije Ratner i sar. (2023) koja nije izdvojila redukovanu LVEF kao nezavisni prediktor MACE nakon endovaskularne reparacije aneurizme torakalne aorte.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Djokic Ivana, Milicic Biljana, Matic Predrag, Ilijevski Nenad, Milojevic Milan, Jovic Miomir. Enhancing predictive accuracy of the cardiac risk score in open abdominal aortic surgery: the role of left ventricular wall motion abnormalities. *Front. Cardiovasc. Med.*2023;10:1239153. doi: 10.3389/fcvm.2023.1239153. M22 IF 3.6.

Dokić Ivana, Jović Miomir. Cardiac risk assesment in the elective abdominal aortic aneurysm open repair. *MedPodml* 2023; 74(6):20-26. doi:10.5937/mp74-42514, M53.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Komparacija senzitivnosti VSG-CRI skora i modifikovanog VSG-CRI skora u proceni kardijalnog rizika u hirurgiji abdominalne aorte”, dr Ivane Đokić, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji, predstavlja originalni naučni doprinos, ispitivanju uloge preoperativnih ehokardiografskih parametara, LVEF i LVWMAs, kao prediktora MACEs u hirurgiji abdominalne aorte i poboljšanju senzitivnosti VSG-CRI skora u predikciji MACEs. Do sada korišćeni sistemi za procenu kardijalnog rizika i nastanka perioperativnog neželjenog kardijalnog događaja nisu implementirali preoperativni ehokardiografski nalaz. Rezultati ove studije mogu biti od suštinskog značaja za implementaciju preoperativne ehokardiografije, kao neinvanzivne metode, u rutinsku preoperativnu procenu bolesnika koji se podvrgavaju hirurgiji visokog rizika uz visok potencijal poboljšanja predikcije MACEs upotrebom modifikovanog VSG-CRI skora u kliničkoj praksi.

Kako je morbiditet i mortalitet nakon velike vaskularne hirurgije i dalje visok, potreba za prepoznavanjem bolesnika sa visokim rizikom za razvoj kardijalnih komplikacija, utiče na adekvatan izbor modaliteta lečenja i upotrebu dodatnog perioperativnog monitoringa. Detekcija potencijalnih prediktora MACEs u hirurgiji abdominalne aorte, omogućava usavršavanje postojećih indeksa za predikciju MACEs i ostaje imperativ u savremenoj anesteziološkoj i hirurškoj praksi. Rezultati ove doktorske disertacije identifikovali su postojanje preoperativnog segmentnog ispada u kinetici leve komore prediktorom MACEs u hirurgiji abdominalne aorte, a čija preoperativna detekcija može povećati senzitivnost VSG-CRI skora.

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 dr Ivane Đokić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.3.2024.godine

Članovi komisije:

Prof. dr Aleksandra Nikolić

Doc. dr Predrag Gajin

Doc. dr Dragana Unić-Stojanović

Prof. dr Biljana Miličić

Prof. dr Jasna Jevđić

Mentor:

Prof. dr Miomir Jović

Komentor:

Prof. dr Nenad Ilijevski
