

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

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 12.07.2024. godine, broj 19/XXVIII-3/3-AP, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uloga kompjuterizovane tomografije srca u komparaciji sa ehokardiografijom u detekciji morfoloških lezija infektivnog endokarditisa“

kandidata dr Ane Petković, zaposlenoj u Centru za stereotaksičnu radiohirurgiju Iks nož Klinike za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu.

Mentor je prof. dr Ružica Maksimović. Komentor je prof. dr Branislava Ivanović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Arsen Ristić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Svetozar Putnik, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Miloš Lučić, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

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 Ane Petković napisana je na ukupno 77 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 20 tabela i 15 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je navedena definicija infektivnog endokarditisa i njegove podele prema toku i lokalizaciji. Opis istorijata oboljenja, ističe njegovo viševjekovno poznavanje, praćeno stalnim izazovima u dijagnozi i terapiji. Navedeni su epidemiološki podaci, koji ukazuju na nepromenjen mortalitet i uzlaznu incidencu oboljevanja, i promenu demografskih karakteristika obolelih. Objasnjena je promena faktora rizika bitnih za razvoj oboljenja. Opisana je

patofiziologija i patoanatomija oboljenja, sa razmatranjem nastanka i razvoja osnovnih tipova morfoloških lezija infektivnog endokarditisa. Navedeni su mikrobiološki uzročnici, njihova promenljivost u distribuciji i učestalosti, i klinička slika, sa svojom raznolikošću i nespecifičnošću. Opisan je način postavljanja dijagnoze, na osnovu modifikovanih Duke kriterijuma i preporuka Evropskog udruženja kardiologa, od početka primene do poslednjih izmena u 2023. godini, u oblasti imidžing metoda i ulozi kompjuterizovane tomografije srca. Opisane su pojedinačne imidžing metode: transtoraksna i transezofagusna ehokardiografija, kompjuterizovana tomografija srca, pozitron emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija, i leukocitarna scintigrafija. Opisani su principi hirurškog lečenja u jasno definisanim indikacionim područjima. Definisane su morfološke lezije, koje čine diferencijalnu dijagnozu infektivnog endokarditisa. Takođe je prikazan detaljan osvrt na dileme u dosadašnjim saznanjima u primeni imidžing modaliteta, ehokardiografije i kompjuterizovane tomografije srca, u dijagnozi infektivnog endokarditisa i izboru odgovarajuće terapije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja dijagnostičkih performansi (senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti, i sveukupne tačnosti) tri dijagnostička testa, transtoraksne i transezofagusne ehokardiografije i kompjuterizovane tomografije srca, pojedinačno i zajednički primenjene. Upoređivana je zajednička primena sva tri dijagnostička testa nasuprot njihove pojedinačne primene, u cilju utvrđivanja njihove aditivne i komplementarne vrednosti u cilju postavljanja dijagnoze infektivnog endokarditisa. Takođe, kao cilj rada navedena je procena vrednosti napona rendgenske cevi i tipa modela rekonstrukcije sinograma – iterativni model i model projekcije ponavljajućeg filtriranja, u kvalitetu snimka od strane radiologa.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivno-prospektivnoj dijagnostičkoj studiji, koja je sprovedena u Centru za stereotaksičnu radiohirurgiju celog tela Iks nož Klinike za neurohirurgiju, Klinici za kardiologiju i Centru za radiologiju. Opisani su kriterijumi za uključanje u studiju pacijenata sa sumnjom na infektivni endokarditis, na osnovu modifikovanih Duke kriterijuma Evropskog udruženja kardiologa 2015. godine, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Kao predmet istraživanja, opisane su morfološke lezije infektivnog endokarditisa, valvularne i paravalvularne, od strane tri dijagnostička testa: TTE, TEE i KT srca. Definisane su kategorije posmatranja valvularnih lezija (vegetacije, aneurizme i perforacije) i paravalvularnih lezija (apscesi, pseudoaneurizme, fistule i dehiscencije). Nalazi dijagnostičkih testova (indeksnih testova) su bili upoređivani sa kontrolnom grupom (referentnim testom), koju su činili operativni nalaz ili nalaz sa autopsije. Ova studija je

sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Detaljno je objašnjen način izvođenja sva tri dijagnostička testa, karakteristike morfoloških lezija infektivnog endokarditisa, kao i tehnički kriterijumu za poboljšanje kvaliteta snimka. U dijagnostičkim tablicama kontingencije upoređivani su indeksni testovi, pojedinačno i zajednički primenjeni, sa referentnim testom, u cilju izračunavanja tačno pozitivnih, tačno negativnih, lažno pozitivnih i lažno negativnih, sa svaku pojedinačnu kategoriju. Dijagnostičke performanse su izračunate odgovarajućim formulama. U statističkoj analizi, testirane su njihove učestalosti, zajedničke nasuprot pojedinačne primene, primenom Pirsonovog hi-kvadrat testa, sa statističkom značajnošću $p < 0,05$. Analiza unakrsnih tabela je upotrebljena za upoređivanje tipa rekonstrukcije i vrednosti napona cevi sa kvalitetom snimka, za ispitivanje značivosti razlike. U statističkoj analizi hipoteza je testirana Studentovim t-testom, a vrednost $p < 0,05$ se smatrala statistički značajnom.

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.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 76 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Proverom originalnosti doktorske disertacije utvrđen je procenat podudarnosti od 12%, korišćenjem programa iThenticate. Ovaj stepen podudarnosti je posledica korišćenja citata, ličnih imena, bibliografskih podataka u korišćenoj literaturi, 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

Na uzorku od 78 pacijenata, uočeno je da su dijagnostičke performanse testova, u detekciji svih morfoloških lezija infektivnog endokarditisa, lošije u pojedinačnoj primeni nasuprot njihovoj zajedničkoj primeni. Ehokardiografija je pokazala lošije dijagnostičke performanse u komparaciji sa KT srca, u detekciji valvularnih i paravalvularnih lezija. U analizi dijagnostičkih

performansi pojedinačnih testova prema pojedinačnoj leziji, sva tri dijagnostička testa su slabija u poređenju sa zajedničkom primenom u grupi valvularnih lezija, dok u grupi paravalvularnih lezija, KT srca i zajednička primena sva tri testa, imaju slične rezultate. Iznenadujuće u detekciji vegetacija, transtoraksna ehokardiografija je imala za nijansu bolje dijagnostičke performanse, u odnosu na transezofagusnu ehokardiografiju. Testirana je hipoteza u postojanju razlike u pojedinačnoj i zajedničkoj primeni imidžing testova. U grupi svih morfoloških lezija i grupi valvularnih lezija postoji statistički značajna razlika između pojedinačne i zajedničke primene sva tri testa. U grupi paravalvularnih lezija postoji statistički značajna razlika u pojedinačnoj primeni transtoraksne i transezofagusne ehokardiografije, ali ne i pojedinačne primene KT srca, nasuprot zajedničkoj primeni sva tri dijagnostička testa. U grupama pojedinačnih valvularnih lezija, u detekciji vegetacija i aneurizmi, postoji statistički značajna razlika između pojedinačne i zajedničke primene sva tri testa. U detekciji perforacija, postoji statistički značajna razlika u pojedinačnoj primeni transtoraksne i transezofagusne ehokardiografije, ali ne i pojedinačne primene KT srca, nasuprot zajedničke primene sva tri dijagnostička testa. Takođe, u detekciji pojedinačne paravalvularne lezije, postoji statistički značajna razlika u pojedinačnoj primeni transtoraksne i transezofagusne ehokardiografije, ali ne i pojedinačne primene KT srca, nasuprot zajedničke primene sva tri dijagnostička testa.

U proceni tehničkih kriterijuma za poboljšanje kvaliteta snimka, veći broj pregleda zadovoljavajućeg kvaliteta je bio u grupi sa iterativnim modelom rekonstrukcije, dok je veći broj pregleda odličnog kvaliteta bio u grupi projekcije ponavljajućeg filtrovanja. Testiranjem hipoteze Pirsonovim hi-kvadrat testom je dokazana statistički značajna razlika, u korist rekonstrukcije projekcijom ponavljajućeg filtrovanja. U grupi višeg napona je bilo više pregleda odličnog kvaliteta, nasuprot grupi nižeg napona, u okviru koje je bilo više pregleda zadovoljavajućeg kvaliteta. Testiranjem hipoteze Studentovim t testom dokazana je statistički značajna razlika, u korist akvizicije sa višim naponom.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do sada je u oblasti komparacije dijagnostičkih performansi transtoraksne i transezofagusne ehokardiografije i KT srca u dijagnozi infektivnog endokarditisa, objavljeno 11 radova na varijabilnom uzorku pacijenata i različitoj metodologiji, u periodu od 2009. do 2020. godine. U detekciji svih tipova morfoloških lezija, do sada jedina komparabilna studija sličnog dizajna (Sifaoui i sar., 2020) je potvrdila bolje dijagnostičke performanse KT srca u odnosu na transtoraksnu i transezofagusnu ehokardiografiju, ali sa približnim vrednostima, dok u

doktorskoj disertaciji postoji veća diskrepanca u korist KT srca. Takođe, u jedinoj komparabilnoj studiji potvrđeno je da se, u detekciji svih lezija, valvularnih i paravalvularnih, poboljšavaju dijagnostičke performanse u zajedničkoj primeni imidžing testova nasuprot njihovoj pojedinačnoj primeni.

U detekciji vegetacija, dijagnostičke performanse KT srca su bile uobičajeno slabije u poređenju sa ehokardiografijom kod većine autora, ali sa vrednostima KT srca neznatno nižim u poređenju sa vrednostima u doktorskoj disertaciji (Feuchtner sa sar., 2009; Koo sa sar., 2017; Ouichi sa sar., 2018; Chaosuwannakit sa sar., 2019; Hryniewiecki sa sar., 2019; Sifaoui sa sar., 2020; i Ye sa sar., 2020), ali i značajno nižim kod manjeg broja autora (Gahide sa sar., 2010; Habets sa sar., 2013; Sims sa sar., 2018; Koneru sa sar., 2018). U do sada objavljenim studijama nisu upoređivane dijagnostičke performanse zajedničke nasuprot pojedinačne primene imidžing testova u detekciji vegetacija. Takođe, u do sada objavljenim studijama, nije učinjena komparacija dijagnostičkih performansi transtoraksne i transezofagusne ehokardiografije i KT srca u pojedinačnoj i zajedničkoj primeni u detekciji aneurizmi, da bi ih mogli upoređivati sa rezultatima doktorske disertacije. U detekciji perforacija, KT srca je imala bolje dijagnostičke performanse u poređenju sa ehokardiografijom, za razliku od većine drugih aortora, gde je transezofagusna ehokardiografija bila bolji dijagnostički test (Koo sa sar., 2017; Sims sa sar., 2018; Hryniewiecki sa sar., 2019; Sifaoui sa sar., 2020). Takođe, u do sada objavljenim studijama nisu upoređivane dijagnostičke performanse zajedničke nasuprot pojedinačne primene imidžing testova u detekciji perforacija.

U detekciji apscesa, u doktorskoj disertaciji KT srca je superiorniji dijagnostički test u poređenju sa ehokardiografijom, što se razlikuje od rezultata do sada samo jedne studije, u okviru koje su apscesi posmatrani kao zasebna kategorija, a ne zajedno sa pseudoaneurizmama, gde je KT srca slabiji dijagnostički test u poređenju sa transezofagusnom ehokardiografijom (Sifaoui sa sar., 2020). U do sada objavljenim studijama nisu upoređivane dijagnostičke performanse zajedničke nasuprot pojedinačne primene imidžing testova u detekciji apscesa. U detekciji pseudoaneurizmi, KT srca je superiorniji dijagnostički test u poređenju sa transtoraksnom i transezofagusnom ehokardiografijom, što su utvrdili autori većine studija (Feuchtner sa sar., 2009; Gahide sa sar., 2010; Koo sa sar., 2017; Sims sa sar., 2018; Sifaoui sa sar., 2020). U zajedničkoj primeni KT srca i ehokardiografije, rastu dijagnostičke performanse testova, što je u skladu sa pojedinačnim istraživanjem (Habets sa sar., 2013).

U proceni uticaja tehničkih parametara na kvalitet snimka, nisu sprovedene slične studije da bi se mogla sprovesti komparabilnost.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Petkovic A, Menkovic N, Petrovic O, Bilbija I, Radovanovic NN, Stanisavljevic D, Stanisavljevic D, Putnik S, Maksimovic R, Ivanovic B. The Role of Echocardiography and Cardiac Computed Tomography in Diagnosis of Infective Endocarditis. J. Clin. Med. 2023; 12: 5482 M22 IF: 3.0

Petkovic A, Menkovic N, Petrovic O, Bilbija I, Nisevic M, Radovanovic NN, Stanisavljevic D, Putnik S, Maksimovic R, Ivanovic B. Imaging in Infective Endocarditis—Current Opinions and Trends in Cardiac Computed Tomography. Diagnostics 2024; 14: 1355 M22 IF: 3.0

Petkovic A, Ivanovic B, Maksimovic R. Cardiac computed tomography in infective endocarditis. Medicinski podmladak 2025; 76 (3) DOI 10.5937/mp76-47831 Nema kategoriju

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uloga kompjuterizovane tomografije srca u komparaciji sa ehokardiografijom u detekciji morfoloških lezija infektivnog endokarditisa“ dr Ane Petković, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u utvrđivanju precizne uloge kompjuterizovane tomografije srce, kao nove imidžing metode, u odnosu na do sada široko primenjivanu transtoraksnu i transezofagusnu ehokardiografiju. Kao dopunska dijagnostička imidžing metoda potvrđuje postojanje ehokardiografski suspektnih morfoloških lezija infektivnog endokarditisa. Kao komplementarna dijagnostička imidžing metoda omogućava detekciju morfoloških lezija infektivnog endokarditisa, koje nisu viđene tokom ehokardiografskog pregleda. Usled nedostatka hemodinamske procene i niske temporalne rezolucije, kompjuterizovana tomografija srca se klasifikuje kao dopunski imidžing metod u redovnoj kliničkoj rutini za pacijente koji boluju od infektivnog endokarditisa. Kompjuterizovana tomografija srca u sadejstvu sa ehokardiografijom, transtoraksnom i transezofagusnom, poboljšava tačnost i pravovremenost postavljanja dijagnoze.

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 Ane Petković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 17.07.2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Arsen Ristić

Prof. dr Svetozar Putnik

Prof. dr Miloš Lučić

Mentor 1:

Prof. dr Ružica Maksimović

Mentor 2:

Prof. dr Branislava Ivanović
