

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВМА
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ

Одлуком бр. 22/15 од 25.01.2024. године на 115. седници Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду одржане 25.01.2024. године именована је Комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„ ТИПОВИ АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ КАО ПРЕДИКТОРИ РАНОГ МОРТАЛИТЕТА У ПЛУЋНОЈ ТРОМБОЕМБОЛИЈИ – РАЗЛИКА МЕЂУ ПОЛОВИМА И ГОДИНАМА СТАРОСТИ„

кандидата ппк асс др Ивице Ђурић, Клиника за кардиологију Војномедицинске академије у Београду.

Ментор: пук проф др Слободан Обрадовић, Клиника за кардиологију Војномедицинске академије у Београду.

Комисија за оцену завршне докторске дисертације именована је у саставу:

- 1. вс доц др Немања Ђенић, Клиника за УИМ ВМА - председник комисије**
- 2. проф др Јован Матијашевић, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду- члан комисије**
- 3. пк доц др Зоран Јовић, Клиника за кардиологију ВМА – члан комисије**

На основу анализе приложене докторске дисертације, као и идејног пројекта докторске тезе, Комисија за оцену завршеног докторског рада једногласно подноси Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација написана је на 82 стране и подељена на следећа поглавља: увод (27 страна), хипотеза (1 страна), циљеви истраживања (1 страна), методологија (3 стране), резултати (14 страна), дискусија (10 страна), закључци (1 страна), литература (11 страна). Увод је илустрован са 8 слика и у њему су наведене 4 табеле. Резултати су документовани на 5 табела и илустровани са 5 слика. У дисертацији је цитирано 135 референци. Рад по структури има све елементе докторске дисертације.

У приложеном докторском раду истраживање је фокусирано на процену утицаја типова атријалне фибрилације на рани морталитет код болесника са акутном плућном тромбоемболијом и разликама у полу и годинама старости.

У поглављу **Увод** др Ђурић даје јасан преглед досадашњих сазнања о тромбоемболији плућа и поремећају срчаног ритма по типу атријалне фибрилације као и њиховој међусобној повезаности.

Болесници са акутном плућном тромбоемболијом су веома разнолика група пацијената како по механизму настанка и клиничкој слици тако и по придруженим коморбидитетима и демографским карактеристикама који могу утицати не само на презентовање болести него и на начин лечења и исход лечења. Присуство поремећаја срчаног ритма током епизоде акутне тромбоемболије плућа представља још један од фактора који могу утицати на исход лечења плућне тромбоемболије. До сада није са сигурношћу утврђено да ли атријална фибрилација може довести до плућне тромбоемболије због десностранине интракардијалне формације тромба. Такође се са сигурношћу не може рећи да пароксизмална АФ може бити последица ПЕ због акутног систолног оптерећења десне коморе и последичне дилатације десне преткоморе. Данашња доктрина у лечењу заснива се на претходној процени тежине ПТЕ односно ризика од ране смрти. Проблем код процене ризика од раног морталитета, а посебно могућег погоршања стања претходно стабилног пацијента, је што не постоје довољно сигурни и специфични маркери који ће то предвидети, те се зато често код наглог погоршања нема времена за реаговање и примену агресивнијег лечења. У процени ризика од ране смрти услед ПТЕ, користе се директни знаци оптерећења десне коморе срца кроз мерење величине десне коморе путем трансторакалног ултразвука или скенерске плућне ангиографије, затим клинички знаци на пријему кроз вредности скорова PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) или sPESI (Simplified Pulmonary Severity Index) и на крају кроз вредности лабораторијских маркера оптерећења десне коморе срца – BNP (Brain Natriuretic Peptide) и тропонина. Па ипак, иако је једноставна примена свих наведених параметара, евентуална примена додатних специфичнијих маркера тежине ПТЕ и предиктора ране смртности омогућила би већу сигурност у лечењу и правовременом коришћењу агресивније реперфузионе терапије. Током клиничког рада примећено је да постоји разлика у односу на пол и старост пацијената код различитих типова атријалне фибрилације и њиховог утицаја на рани морталитет болесника са акутном плућном тромбоемболијом.

На основу наведеног, др Ђурић је поставио следеће хипотезе:

1. Тип атријалне фибрилације нема предиктивни значај на тридесетодневни морталитет пацијената са плућном тромбоемболијом у односу на пол и старост болесника.
2. Тип атријалне фибрилације није независан предиктор смртог исхода у односу на ESC (*European Society of Cardiology*) модел морталитетног ризика у појединим

подгрупама болесника (мушкарци у односу на жене и болесници који имају 75 година и мање у односу на старије болесника).

За проверу хипотеза дефинисани су следећи циљеви:

1. Одредити основне карактеристике испитиваних пацијената са плућном тромбоемболијом које ће укључити: основне демографске карактеристике и постојање стандардних фактора ризика за кардиоваскуларна обољења.
2. На основу модела Европског удружења кардиолога из Препорука за третман акутне тромбоемболије из 2019. године болесници ће бити сврстани у четири групе по морталитетном ризику: висок ризик, интермедијарно висок ризик, интермедијарно низак ризик и низак ризик.
3. Утврдити постојање поремећаја срчаног ритма по типу атријалне фибрилације и утврдити тип атријалне фибрилације.
4. Утврдити стопу хоспиталне смртности код пацијената са акутном тромбоемболијом подељену по полу и старости у односу на тип атријалне фибрилације.
5. Идентификовати карактеристике пацијената са плућном тромбоемболијом и атријалном фибрилацијом које су значајно повезане са раном смртношћу и укључити их у мултиваријантну анализу за одређивање предиктивне вредности за тридесетодневни морталитет.
6. Униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом утврдити како су типови атријалне фибрилације повезани са раним смртним исходом у односу на пол и старост.
7. Дефинисати посебне регресионе моделе за предвиђање смртог исхода од акутне плућне тромбоемболије у односу на пол и старост.
8. Одредити клинички значај добијених резултата у дијагностици и лечењу пацијената са акутном плућном тромбоемболијом и атријалном фибрилацијом.

У поглављу **Методологија** кандидат је на прецизан начин представио дизајн истраживања. Истраживање је било спроведено као ретроспективна студија пресека. У ову студију уврштени су болесници укључени у Регионални регистар за плућну

тромбоемболију РЕПЕР. Подаци о болесницима укљученим од априла 2014. до јуна 2022. године у регистар су обрађивани у оквиру ове студије. Ову студију одобрио је Етички комитет ВМА, остале установе укључене у РЕПЕР имају одобрења својих надлежних стручних тела да у регистар уносе податке о болесницима леченим у њиховим болницама. До јуна 2022. године у РЕПЕР су уписани подаци за укупно 1612 болесника колико је и укључено у ову студију. 12 болесника је искључено из даље обраде због регистрованог срчаног ритма који је био различит од синусног ритма и атријалне фибрилације (у овој групи били су болесници са регуларним суправентрикуларним тахикаријама, комплексним коморским ритмом, или није било података о срчаном ритму). Од 1600 болесника укључених у студију било је 743 мушкараца и 857 жена а по годинама старости оних који су имали 75 година и мање било је 1190, и на групу болесника старијих од 75 година којих је било 410. Болесници укључени у студију на основу срчаног ритма подељени су у три групе:

- а) синусни ритам
- б) пароксизмална атријална фибрилација
- ц) перзистентна/перманентна атријална фибрилација

База података регистра РЕПЕР креирана је у програму *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Армонк, NY: IBM Corp.* Године су представљене као средишња вредност са стандардном девијацијом и разлика у годинама у погледу синусног ритма и типова атријалне фибрилације је тестирана *ANOVA* тестом. Остале карактеристике болесника су представљене као фреквенце и тестиране су са *Chi*-квадрат тестом. Повезаност карактеристика болесника и смртности од свих узрока је процењивана преко униваријантне и мултиваријантне *Cox*-регресионе анализе при чему су варијабле са $p < 0,05$ у униваријантној анализи ушле у мултиваријантну анализу. $P < 0,05$ је сматран сигнификантним. Вредности *BNP* и *hsTn* су поређене преко *Mann-Withney U* тестом а резултати вредности биомаркера су приказани као медијана са интерквartilним опсегом (25. и 75. перцентил). *IBM SPSS Statistic for Windows, Version 20.0. Армонк, NY: IBM Corp.* је такође коришћен за графичко приказивање преживљавања у функцији времена и њихово поређење путем Каплан Мајерове методе (енг. *Kaplan-Meier*). Интегрисани дискриминациони индекс (ИДИ), чисти рекласификациони индекс (НРИ) и медијана побољшања скорова ризика (МИРС) су израчунати коришћењем последње верзије

survDINRI пакета, верзија 1.1-2 издат у априлу 2022. године. *Cox*-регресиони пропорционални модел за ЕСЦ стратификацију морталитетног ризика, за ПЕ повезани морталитет и смртност од свих узрока, је коришћен као радни модел. Побољшање ЕСЦ модела ризика за предикцију укупне смртности од свих узорака и ПЕ повезане смртности додајући присуство атријалне фибрилације у односу на године је представљен као ИДИ, НРИ и МИРС са 95% интервалом поузданости и *p* вредностима.

У поглављу **Резултати**, аутор приказује детаљно обрађене податке и јасно представља све добијене резултате.

Дискусија је написана јасно и прегледно уз упоредни приказ података из литературе и добијених резултата из докторске дисертације.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада.

Литература садржи 135 референци.

Б) Кратак опис постигнутих резултата

Новонастали пароксизам атријалне фибрилације код жена са акутном тромбоемболијом плућа је значајан предиктор раног морталитета независно од ЕСЦ модела морталитетног ризика и година. Са друге стране код мушкараца резултати ове студије не указују да је пароксизмална атријална фибрилација значајан предиктор раног морталитета. Ако се у анализу укључе само болесници са ејекционом фракцијом леве коморе већом од 50% жене које имају пароксизам атријалне фибрилације у акутној тромбоемболији плућа имају знатно веће вредности БНП у односу на мушкарце. Код болесника женског пола који су имали пароксизам атријалне фибрилације нађена је статистички значајно већа хоспитална смртност код болесника са интермедијарно високим и високим морталитетним ризиком у односу на мушке кохорте одговарајућег ризика. Користећи интегрисани дискриминациони индекс (ИДИ) и укупни рекласификациони индекс (НРИ) као статистичке методе нађено је да уколико додамо новонасталу пароксизмалну атријалну фибрилацију као варијаблу постојећем ЕСЦ моделу морталитетног ризика користећи *Cox* регресиону анализу није дошло до рекласификације болесника ни у једној групи болесника подељених по полу а у погледу предикције морталитета од свих узрока и морталитета повезаног са плућном

тромбоемболијом. У групи жена додајући новонастали пароксизам атријалне фибрилације постојећем ЕСЦ моделу mortalитетног ризика значајно долази до појачања његове предиктивне моћи и у случају mortalитета од свих узрока и у случају mortalитета повезаног са плућном тромбоемболијом у оквиру предефинисаних група ризика. Код болесника старијих од 75 година који су имали пароксизам атријалне фибрилације у акутној плућној тромбоемболији нађена је значајно већа хоспитална смртност у односу на болеснике са 75 и мање година живота.

В) Упоредна анализа резултата докторске дисертације са резултатима из литературе

У поглављу **Дискусија** кандидат садржајно и критички сагледава резултате у складу са постојећим сазнањима добијених анализом литературних података како из области плућне тромбоемболије тако и из области атријалне фибрилације. Начин писања и аргументације показују да кандидат влада проблематиком теме докторске дисертације. Овим истраживањем добијени су нови подаци о утицају пароксизмалне атријалне фибрилације на акутну плућну тромбоемболију у зависности од пола и година старости. Резултати ове студије показали су потенцијално неове предикторе у исходу акутне плућне тромбоемболије.

Г) Објављени радови из докторске дисертације

Djuric I, Dzudovic B, Subotic B, Dzudovic J, Matijasevic J, Benic M, Salinger S, Mitevska I, Kos L, Kovacevic-Preradovic T, Simovic S, Miloradovic V, Savicic T, Bozovic B, Bulatovic N, Kafedzic S, Neskovic AN, Kocev N, Marinković J, Obradovic S.

New-Onset Paroxysmal Atrial Fibrillation in the Setting of Acute Pulmonary Embolism Is Associated with All-Cause Hospital Mortality in Women but Not in Men.

Diagnostics (Basel). 2023 May 23;13(11):1829.

doi: 10.3390/diagnostics13111829. PMID: 37296681; PMCID: PMC10252450.

M22 IF 3,6 (2022) 5-Year Impact Factor:3,7(2022)

Д) Предлог Комисије

Комисија нема корекције рукописа докторске дисертације др Ивице Ђурића.

Ђ) Закључак

Кандидат ппк асс др Ивица Ђурић испуњава све услове који обухватају написану докторску дисертацију и објављен рад у коме је први аутор, а који је проистекао из ове тезе и који је објављен у часопису М22 (истакнут међународни часопис) са ИФ 3,6.

Докторска дисертација „ ТИПОВИ АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ КАО ПРЕДИКТОРИ ХОСПИТАЛНОГ МОРТАЛИТЕТА У ПЛУЋНОЈ ТРОМБОЕМБОЛИЈИ – РАЗЛИКА МЕЂУ ПОЛОВИМА И ЖИВОТНОЈ ДОБИ“ представља оригиналан и актуелан рад из области плућне тромбоемболије и атријалне фибрилације. Истраживање је спроведено према начелима етичког приступа и научно-истраживачког рада, а теза написана студиозно и систематично. Добијени резултати могу имати значајан допринос у сагледавању фактора ризика за исход у плућној тромбоемболији.

На основу свега наведеног Комисија закључује да докторска дисертација ппк асс др Ивице Ђурић испуњава све предвиђене критеријуме које захтева академска пракса и да даје значајан допринос лечењу у тој области. С обзиром да кандидат испуњава све законом предвиђене услове за одбрану докторске дисертације комисија једногласно предлаже Одбору за докторске студије и научно-истраживачку делатност Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду да извештај прихвати и предложи Научно-наставном већу МФ ВМА УОда овај рад прихвати као завршну докторску дисертацију кандидата др Ивице Ђурића и одобри јавну одбрану.

У Београду, _____ год

Чланови Комисије:

1. **вс доц др Немања Ђенић, Клиника за УИМ ВМА - председник комисије**

2. **проф др Јован Матијашевић, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду- члан комисије**

3. **пк доц др Зоран Јовић, Клиника за кардиологију ВМА – члан комисије**

06 MAR 2024



РЕПУБЛИКА СРБИЈА
МИНИСТАРСТВО ОДБРАНЕ
УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ
Медицински факултет ВМА

..... Бр. 1313-1

БЕОГРАД 2024. ГОД.

