

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 19.03.2015. godine određena je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom:

„Helikoidna ventrikularna miokardna traka Torent-Guasp-a kao osnova za hirurško lečenje postinfarktno remodelovane leve komore”,

kandidata **dr Mladena Kočice**, lekara subspecijaliste kardiohirurgije iz Beogada, zaposlenog u Klinici za kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije.

Mentor doktorske disertacije je **Prof. dr Miljko Ristić** - *Klinika za kardiohirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.*

Komentor doktorske disertacije je **Akademik Prof. dr Vladimir I. Kanjuh** - *Akademik SANU, Redovni Profesor u penziji, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.*

U Komisiju za ocenu završene doktorske disertacije su imenovani:

1. **Prof. dr Vesna Lačković** - *Redovni Profesor u penziji, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu;*
2. **Prof. dr Goran Stanković** - *Klinika za kardiologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*
3. **Doc. dr Aleksandar Mikić** - *Klinika za kardiohirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

Posle detaljnog pregleda priložene doktorske disertacije, konsultacije sa mentorom, komentorom i kandidatom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, članovi Komisije jednoglasno podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A. PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom „**Helikoidna ventrikularna miokardna traka Torent-Guasp-a kao osnova za hirurško lečenje postinfarktno remodelovane leve komore**” sadrži 10 poglavlja: Uvod; Radna hipoteza; Ciljevi istraživanja; Ispitanici i metode; Rezultati; Diskusija; Zaključak; Reference; Lista skraćenica i akronima i Prilozi. Disertacija je napisana na 302 strane, na kojima je prikazano 37 grafikona, 84 tabele i 32 slike.

U poglavlju Reference, dat je pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 459 navoda.

Pored toga, doktorska disertacija sadrži: podatke o mentoru, komentoru i komisiji, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, sadržaj, biografiju kandidata, izjave o autorstvu, istovetnosti štampane i elektronske verzije i korišćenju. Na kraju disertacije je priložen i rad koji je publikovan kao rezultat rada na tezi (*Kocica MJ, Corno AF, Carreras-Costa F, Ballester-Rodes M, Moghbel MC, Cueva CN, et al. The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;29 Suppl 1:S21-40.*).

UVOD je napisan je na 94 strane, raspoređene u 6 odeljaka. U prvom odeljku kandidat je kritički analizirao aktuelni, globalni, regionalni i nacionalni epidemiološki, zdravstveni i socijalni problem srčane insuficijencije (HF). Posebnu vrednost ovog odeljka predstavlja, do sada nepostojeća, analiza godišnjeg opterećenja sidromom HF na nacionalnom nivou, koja predstavlja solidnu osnovu za sagledavanje i planiranje broja srčanih transplantacija i drugih hirurških vidova lečenja HF. U narednim odeljcima, od drugog do petog, kandidat je izložio savremene aspekte etiopatogeneze, dijagnostike i lečenja ishemijske kardiomiopatije (ICM), kao najčešće etiološke forme HF. Apostrofirana je važnost svih oblika miokardne ishemije (asimptomatskih i klinički manifestnih) u genezi ICM, kao i neophodnost razumevanja

kontinuumu ishemijske bolesti srca (IHD). Obrasci patofizioloških zbivanja u kardiomu, tokom postinfarktne komornog remodelovanja (PVR), razmatrani je su odvojeno, u infarktom pogođenim i udaljenim, neinfarciranim zonama miokarda. Ukazano je na to da zapremina, oblik i raspored vlakana postinfarktne remodelovane leve komore (LV), uz prisustvo ishemije i funkcionalne mitralne regurgitacije (MR), značajno utiču na prognozu pacijenata sa ICM. U odeljku o dijagnostici ICM, kandidat je izložio algoritam pristupa i analizirao sve savremene neinvazivne i invazivne dijagnostičke modalitete, u skladu sa aktuelnim preporukama. Posebna pažnja je poklonjena ehokardiografskoj (ECHO) dijagnostici, sa protokolom za procenu morfoloških i funkcionalnih parametara PVR leve i desne komore, kao i mitralnog valvularnog aparata. Istaknut je značaj komplementarnosti multimodalne vizualizacije dijagnostike, sa kritičkim osvrtom na prednosti i mane pojedinih dijagnostičkih metoda. Odeljak o terapiji opisuje aktuelne medikamentozne, elektrofiziološke i hirurške modalitete lečenja ICM. Posebna pažnja je posvećena hirurškim, netransplantacionim metodama lečenja. Nakon istorijskog pregleda evolucije hirurških koncepcija i tehnika, dat je obrazložen prikaz aktuelnih strategija komorne restorativne hirurgije (SVR), sa posebnim osvrtom na savremene, geometrijske tehnike koje su bazirane na novim saznanjima o strukturi i funkciji komornog miokarda. Poslednji odeljak Uvoda, posvećen je konceptu helikoidne ventrikularne miokardne trake (HVMT) Torrent-Guasp-a. Kandidat je, kao najbliži saradnik i naučni sukcesor Torrent-Guasp-a, izneo aktuelni presek istraživačkih dometa o strukturi i funkciji komornog miokarda, sa posebnim osvrtom na kliničke aspekte ovog otkrića, a naročito za savremene SVR strategije. Ovaj jedinstveni prikaz, potkrepljen je brojnim auto-citatima, iz originalnih istraživanja kandidata.

RADNA HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA su jasno definisani. U cilju potvrde radne hipoteze da, SVR postinfarktne remodelovane LV, dovodi do značajnog poboljšanja kliničkih i ECHO parametara LV u neposrednom, ranom i udaljenom periodu postoperativnog praćenja, vršena su poređenja: kliničkog, preoperativnog i postoperativnog statusa operisanih bolesnika (funkcionalna NYHA klasa za srčanu insuficijenciju i funkcionalna CCS za anginu pectoris); preoperativnih i postoperativnih ECHO vrednosti LV-EDD, LV-ESD, LV-EDV, LV-ESV, LV-EDVI, LV-ESVI, LV-EF i LV-SI; preoperativnih i postoperativnih ECHO parametara MV i RV; kao i analiza mortaliteta i morbiditeta nakon SVR procedure. U cilju detaljnije analize i utvrđivanja mogućih prediktora ishoda lečenja, vršena sui poređenja elektrofiziološkog i medikamentozno-terapijskog, preoperativnog i postoperativnog statusa.

Poglavlje **ISPITANICI I METODE** napisano je na 26 strana, raspoređenih u 4 odeljka. U prvom odeljku se opisuje dizajn studije, ulazni kriterijumi za formiranje studijske grupe, algoritam praćenja grupe, obeležja posmatranja i mere ishoda. Navedeno je da je prospektivna, nerandomizovana, kohortna studija, kojom je od jula 2005. do februara 2010. godine obuhvaćeno je 40 pacijenata, rađena u Klinici za Kardiohirurgiju KCS, te da je istraživanje, u svim fazama, sprovedeno uz saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Kriterijumi za uključenje i izostavljanje pacijenata iz studije su precizno navedeni, u skladu sa principima dobre kardiohirurške prakse. Svi podaci o pacijentima uključenim u studiju, sakupljeni su prospektivno i uneti u elektronsku bazu podataka (MS Access), koju je kandidat samostalno izradio za potrebe studije. U drugom odeljku su precizno navedene i obrazložene sve primenjene dijagnostičke, kao i medikamentozno-terapijske metode. Objašnjena je primenjena metodologija za preoperativnu procenu operativnog (EuroScore) i mortaliteta unutar 30 dana od operacije (Parsonnet Score). Treći odeljak detaljno opisuje primenjenu kardiohiruršku metodologiju, počev od anestezije i vantelesne cirkulacije, do svih komponenti SVR (revaskularizacija miokarda, korekcija funkcionalne mitralne regurgitacije i rekonstrukcija leve komore). U poslednjem odeljku je detaljno opisana **primenjena statistička metodologija**. Sve varijable su opisane klasičnim deskriptivnim statističkim metodama. Posmatrane numeričke varijable, opisane su klasičnim merama centralne tendencije i merama varijabiliteta: aritmetičkom sredinom, standardnom devijacijom i medijanom. Prikaz dobijenih rezultata dat je tabelarno i grafički. Za poređenje atributivnih obeležja posmatranja između analiziranih, naknadno formiranih podgrupa ispitanika (redukcija $LV-ESVI \geq 30\%$, rezidualni $LV-ESVI \leq 60 mL/m^2$, kao i kod postignuta oba kriterijuma), korišćen je Pirson-ov χ^2 test (tablice kontingencije) u slučaju da je posmatrana varijabla imala više od dve kategorije, dok je, kod dvokategorijalnih varijabli korišćen Fisher-ov test (imajući u vidu ukupan broj od 40 ispitanika). Kod poređenja primenjene terapije tokom posmatranih vremena merenja, disritmija u EKG nalazu, kao i promene učestalosti ispitanika sa postignutim kriterijuma postavljenim prema ultrazvučnim parametrima, korišćen je Mc Nemar-ov test. Za analizu vrednosti numeričkih obeležja posmatranja između posmatranih podgrupa ispitanika (podgrupe na osnovu postignutih kriterijuma), izbor testa zavisio je od normalnosti raspodele podataka. U slučaju normalne raspodele podataka, korišćen je t-test, a u slučaju raspodele podataka različite od normalne, Mann Whitney U test. Normalnost raspodele podataka ispitivan je Koglorov Smirnov-im

testom. Za analizu vrednosti ECHO parametara (numerička obeležja posmatranja sa normalnom raspodelom), korišćena je jednofaktorska analiza varijanse sa ponovljenim merenjima, mix model (RM-ANOVA mix model), dok je za posmatrane skorove i ostala numerička neparametarska obeležja posmatranja korišćena je Generalizovana jednačina (Generalized Estimated Equations). Logističkom regresionom analizom određivani su prediktori razlike između posmatranih podgrupa ispitanika, formiranih prema napred navedenim kriterijumima. Logističkom regresijom određivan je unakrsni odnos šansi (odds ratio) za posmatrane faktore rizika, kao i verovatnoća postizanja nekog od postavljenih kriterijuma u slučaju njihovog ispoljavanja. Preživljavanje ispitanika analizirano je Kaplan Meier-ovim krivama, a za njihovo poređenje, između napred navedenih podgrupa, korišćen je Log Rank test. Utvrđivanje eventualnih prediktora preživljavanja vršeno je Cox-ovom regresionom analizom. ROC krivama (eng. receiver operating characteristic) i površinom ispod njih (AUC – eng. area under curve), određivana je validnost postignutih kriterijuma, prema posmatranom ultrazvučnom parametru LV-ESVI, u proceni preživljavanja ispitanika. Granična vrednost za prihvatanje hipoteze o postojanju razlike između testiranih grupa u analiziranim varijablama postavljena je na $p < 0.05$. U cilju izvođenja neophodnih statističkih testiranja, korišćen je statistički programski paket SPSS for Windows® (verzija 18.0).

REZULTATI su napisani na 84 strane, raspoređene u 5 odeljaka, koji sadrže 73 tabele i 21 grafikon, uz propratni tekst, čiji sadržaj u potpunosti odgovara sadržaju priloga.

DISKUSIJA je napisana jasno i pregledno na 52 strane, raspoređene u 17 odeljaka. Kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezoao svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga, kandidat je iz izneo svoje zaključke koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije i opisao sličnosti i razlike u odnosu na rezultate drugih autora koji imaju isti naučni interes. Posebnu vrednost ovog poglavlja čine pregledna tabela i analitički grafikoni pažljivo odabranih SVR studija (ukupno 43 studije, uključujući i studiju koja je predmet doktorske disertacije). Zasebno je data kritička analiza referentne STICH-II studije. Na kraju poglavlja kandidat je diskutovao o značaju HVMT za savremenu SVR strategiju.

ZAKLJUČCI sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

LITERATURA sadrži navode 459 bibliografskih jedinica iz stranih i domaćih publikacija, uključujući i 13 publikacija kandidata, od kojih je u 6 prvi autor. Publikacije su citirane vankuverskim stilom.

LISTA SKRAĆENICA I AKRONIMA sadrži skraćenice i objašnjenja za 300 pojmova, prikazanih prema redosledu pojavljivanja u tekstu disertacije.

U poglavlju **PRILOZI** se nalaze: 1) Radni ekrani MS Access baze podataka koja je specijalno izrađena za potrebe studije izložene u disertaciji; 2) Radni ekran EuroScore i Parsonnet kalkulatora mortalitetnog rizika; 3) Pregledna tabela svih relevantnih studija o SVR, sa spiskom referenci (90 navoda) i pretraživačkim upnikom.

B. KRATAK OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

Prosečno vreme praćenja pacijenata u studiji je iznosilo 22.2 ± 13.8 meseci. Ukupni mortalitet je bio 12.5% (operativni 0.0%; intrahospitalni 7.5%; rani 2.5% i kasni 2.5%). Količnici operativnog (0.0) i hospitalnog mortaliteta (0.4) su < 1 , što ukazuje na odličan kvalitet prižene kardiohirurške zdravstvene zaštite. Ukupno aktuarijalno preživljavanje po posmatranim periodima je iznosilo: 95.0% (hospitalno); 90.0% (prva i druga) i 77.1% (treća, četvrta i peta godina). Verovatnoća preživljavanja bez naknadnih hospitalizacija zbog srčanih razloga: 94.6% (hospitalno); 89.2% (prva i druga) i 74.3% (treća, četvrta i peta godina).

Primenjena SVR strategija je dovela do statistički značajnog poboljšanja svih preoperativnih, kliničkih (NYHA III/IV: 100% vs. 23.4%; CCS III/IV: 100% vs. 0.0%), morfoloških i funkcionalnih ECHO parametara LV (LV-EF: 31.8% vs. 46.1% ; LV-EDD: 62.4 mm vs. 53.7 mm; LV-ESD: 47.7 mm vs. 40.3 mm; LV-EDV: 236.8 mL vs. 172.9 mL; LV-ESV: 138.7 mL vs. 90.3 mL; LV-EDVI: 123.6 mL/m^2 vs. 90.6 mL/m^2 ; LV-ESVI: 72.5 mL/m^2 vs. 47.1 mL/m^2 ; i LV-SI: 0.59 vs. 0.49), MV (MR 3/4+: 22.5% vs. 0.0%) i RV (PAPs: 40.6 mmHg vs. 31.4 mmHg; TAPSE: 15.7 mm vs. 17.9 mm) - koje se održava u svim sukcesivnim periodima, tokom petogodišnjeg praćenja. Prosečna redukcija preoperativnog LV-ESVI=35%, prosečna rezidualna LV-ESVI=47 mL/m^2 a prosečno poboljšanje LV-EF=15%. Atrijalna fibrilacija je bila češća ($p=0.039$) unutar 6 meseci nakon SVR (29.7%) nego preoperativno (10.8%). Pacijenti su medikamentozno tretirani u skladu sa preporukama za terapiju ICM.

Nezavisni prediktori preživljavanja su bili: infarkt miokarda u ICU i dijaliza u ICU. ECHO kriterijumi efikasnosti SVR ($LV-ESVI \geq 30\%$, rezidualni $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$) nisu uticali na preživljavanje. Analiza uz pomoć ROC krive ukazuje da je postizanje oba kriterijuma najvalidnije u smislu prognoze ishoda. Redukcija $LV-ESVI \geq 30\%$ je senzitivniji i specifičniji kriterijum, od rezidualnog $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$. Nijedan preoperativni parameter nije bio nezavisni prediktor postizanja kriterijuma efikasnosti SVR. Analiza uz pomoć ROC krive ukazuje da je $LV-EDVI \leq 115.7 \text{ mL/m}^2$ najvalidniji u smislu prognoze postizanja oba kriterijuma efikasnosti SVR, a da su $LV-EDD \leq 66.0 \text{ mm}$; $LV-EDV \leq 227.0 \text{ mL}$ i $LV-EDVI \leq 148.3\text{mL/m}^2$ validni za prognozu postizanja rezidualnog $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$.

SVR je efikasna i bezbedna operacija za korekciju PVR-LV, koja predstavlja pouzdanu privremenu („bridge to transplant“) ili trajnu („destination therapy“) alternativu transplantacionoj hirurgiji.

Integracija koncepta HVMT u savremene strategije geometrijske SVR, pruža bolji uvid u patoanatomiju i patofiziologiju PVR-LV, omogućuje adekvatnu selekciju i tumačenje relevantnih dijagnostičkih nalaza, bolju stratifikaciju rizika i selekciju pacijenata, što čini osnovne preduslove za uspešnost ove procedure.

C. UPOREDNA ANALIZA DOKTORSKE DISERTACIJE SA REZULTATIMA IZ LITERATURE

U cilju komparativne analize rezultata studije koja je predmet doktorske disertacije, kandidat je obavio opsežnu analizu dostupne literature (1968. - 2013.) i prikazao je u celini u Prilogu 3 (ukupno 90 studija). U tekstu doktorske disertacije, tabelarno i grafički su prikazani rezultati odabranih SVR studija (ukupno 43), od kojih su svega 4, (Ribeiro i saradnici, 2005.; Ribeiro i saradnici, 2006.; Jones i saradnici, 2009.; Marchenko i saradnici, 2011.), svojim dizajnom identifikovane kao randomizirane kontrolisane studije (RCT).

Nakon objavljivanja dugo iščekivanih rezultata, do danas najveće i referentne STICH-II RCT (Jones i saradnici, 2009.), koji su osporili hipotezu da, SVR uz CABG, dovodi do boljeg preživljavanja ili manjeg broja hospitalizacija zbog srčanih uzroka, u poređenju sa GABG bez SVR, opravdanost SVR je ozbiljno dovedena u pitanje u stručnim i naučno-istraživačkim krugovima. Rezultati STICH-II studije su publikovani 2009. godine, dakle, pre datuma

publikovanja poslednjih evropskih i američkih preporuka za dijagnostiku i lečenje HF (Jancy i saradnici, 2013.; McMurray i saradnici, 2012.; Lindenfeld i saradnici, 2010.), odnosno revaskularizaciju miokarda (Kolh i saradnici, 2014.; Members i saradnici, 2011.). Shodno tome, SVR u aktuelnim preporukama nije dobila, niti izbliza, ono mesto, koje u realnoj kliničkoj praksi zaslužuje, na osnovu višedecenijskih iskustava i rezultata drugih, velikih opservacionih studija i registara (Dor i saradnici, 2004.; Athanasuleas i saradnici, 2004.; Menicanti i saradnici, 2007; Matsui i saradnici, 2011.; Marchenko i saradnici, 2011.; Wakasa i saradnici, 2013.).

Klinički status u ovoj disertaciji, nije imao uticaj na preživljavanje, uprkos činjenici da su svi operisani pacijenti (100%) imali visoke (III ili IV) preoperativne NYHA i CCS graduse. U svim SVR RCT (Ribeiro i saradnici, 2005.; Ribeiro i saradnici, 2006.; Marchenko i saradnici, 2011.), izuzev STICH-II studije (Jones i saradnici, 2009.), kao i u referentnim registrima i većim SVR studijama (Athanasuleas i saradnici, 2004.; Menicanti i saradnici, 2007; Wakasa i saradnici, 2013.; Mickleborough i saradnici, 2004.) preoperativna NYHA III i IV klasa je imala značajan uticaj na preživljavanje, iako su ovakvi pacijenti bili zastupljeni u manjem procentu (50%-80%) nego u ovoj disertaciji. Hirurški SVR tretman pacijenata sa ICM, je dokazano efikasniji u pogledu preživljavanja, u odnosu na maksimalnu medikamentoznu terapiju (Williams i saradnici, 2007.). Shodno tome, visoka NYHA i CCS klasa ne treba da bude kontraindikacija za SVR procedure, što je u saglasnosti sa rezultatima disertacije. U svim sukcesivnim periodima praćenja operisanih pacijenata, tokom studije u ovoj disertaciji, beleženo je statistički značajno kliničko poboljšanje. Slični rezultati se registruju i u ostalim referentnim SVR studijama.

Značaj **elektrofiziološkog statusa** se najbolje ogleda u činjenici, da je oko 50% sa PVR i dilatiranom LV, pod rizikom od nastanka iznenadne srčane smrti, uzrokovane (pre svega) malignim ventrikularnim disritmijama (DiDonato i saradnici, 2007.). Učestalost preoperativnih srčanih disritmija u studijskoj populaciji ove disertacije je bila mala. Najčešća preoperativna disritmija (20% pacijenata) je bila komorna ekstrasistolija (VES). Nakon operacije i u sukcesivnim periodima praćenja, elektrofiziološki status pacijenata u ovoj studiji se popravljao, ali se nije statistički značajno menjao u odnosu na preoperativni. Preoperativni elektrofiziološki status nije imao uticaja na preživljavanje pacijenata u ovoj studiji. Incidenca preoperativnih disritmija nije evidentirana u STICH-II studiji, ma da se navode podaci da je neka od elektrofizioloških intervencija bila neophodna kod 35.8% operisanih u CABG+SVR grupi

(Jones i saradnici, 2009.). Vincent Dor i pojedini istraživački centri koji su participirali u RESORE i TRISVR registrima (San Donato klinika, Milano, Italija), najviše su se bavili elektrofiziološkim rizicima kod SVR kandidata i utvrdili su da je preoperativni aritmogeni potencijal SVR pacijenata u direktnoj proporciji sa komornom zapreminom (Dor i saradnici, 1994; DiDonato i saradnici, 2004.). Ovakva analiza, zbog niske incidence disritmija i malog broja pacijenata, statistički nije mogla da bude urađena u ovoj disertaciji. Dobri rezultati, u pogledu niske postoperativne incidence malignih komornih disritmija i iznenadne srčane smrti, u TRISVR registru, postignuti su i bez antiaritmogenih intervencija na kojima je insistirao Dor. TRISVR grupa, što potvrđuju i rezultati ove disertacije, smatra da je efikasna SVR procedura, u najvećem broju slučajeva, dovoljna za postoperativnu elektrofiziološku stabilnost. Rizik od malignih komornih aritmija je, po njima, direktno proporcionalan preoperativnoj i rezidualnoj (postoperativnoj) zapremini LV, te tako i dopunske preventivne procedure (i.e. ICD) treba rezervisati samo za pacijente sa visokim rizikom, koji 4 meseca nakon SVR procedure imaju spontane ili inducibilne VT (Dor i saradnici, 1994; DiDonato i saradnici, 2004.), kakvih nije bilo u studiji ove disertacije.

Neurohumoralni antagonisti, za koje je u RCT nedvosmisleno utvrđeno (klasa I, nivo A) da smanjuju mortalitet i hospitalizacije kod pacijenata sa ICM (Jancy i saradnici, 2013.; McMurray i saradnici, 2012.; Lindenfeld i saradnici, 2010.; Kolh i saradnici, 2014.; Members i saradnici, 2011.), ordinirani su u studiji ove disertacije, pre prijema, u suboptimalnom obimu. Uprkos tome, preoperativna medikamentozna terapija nije imala uticaj na preživljavanje u ovoj studiji. Pacijenti u studiji ove disertacije su, preoperativno bili lečeni slično (čak i nešto kvalitetnije), nego pacijenti u STICH-II RCT (Jones i saradnici, 2009, Tabela 1 u prilogu reference). U drugim SVR-RCT nema podataka o perioperativnoj medikamentoznoj terapiji (Athanasuleas i saradnici, 2004.; Menicanti i saradnici, 2007; Wakasa i saradnici, 2013.; Mickleborough i saradnici, 2004.). Di Donato i saradnici (2009) navode incidencu preoperativne medikamentozne terapije u jednoj SVR seriji od 178 pacijenata, koja se ne razlikuje bitno od ove studije. Postoperativno i u sukcesivnim periodima praćenja, medikamentozna terapija nevedena u disertaciji je vođena aktuelnim kliničkim statusom svakog pojedinačnog pacijenta, a u skladu sa aktuelnim preporukama za tretman IHD i ICM (Jancy i saradnici, 2013.; McMurray i saradnici, 2012.; Lindenfeld i saradnici, 2010.; Kolh i saradnici, 2014.; Members i saradnici, 2011.).

Preoperativni **ECHO parametri LV** u ovoj studiji, ukazuju na odmakli stadijum PVR, sa umereno do teško sniženom sistolnom funkcijom leve komore (LV-EF: $31.80 \pm 6.35\%$; min. 15 - max. 45%). Volumetrijski parametri LV govore u prilog umerenog do teškog uvećanja njene zapremine, sa promenom oblika u smislu sferičnog remodelovanja (LV-SI: 0.59 ± 0.06 ; min. 0.50 - max. 0.71). Procenat asinergije u obimu LV ($43.75 \pm 7.97\%$; min. 30 - max. 60%), bio je u skladu sa, ranije definisanim, ulaznim kriterijumima (Athanasuleas i saradnici, 2004.; Menicanti i saradnici, 2007;). Svi pacijenti u studiji su imali odmakle forme asinergije (akinezija: 50%, diskinezija: 45%), što je bilo u skladu sa nalazom teških poremećaja vijabilnosti u LV-LAD infarktnoj zoni (odsutna: 42.5% ili prisutna u < 50% debljine zida: 57.5%). Morfološki i funkcionalni parametri LV nisu uticali na preživljavanje u ovoj disertaciji. Kod svih operisanih pacijenata u ovoj studiji, registrovano je statistički značajno poboljšanje preoperativnih, funkcionalnih i morfoloških ECHO parametara LV, koje se održavalo u svim sukcesivnim periodima praćenja. Na značaj praćenja LV-ESVI, navodeći da je ovaj parametar senzitivniji i specifičniji indikator PVR i sistolne disfunkcije LV od LV-EF, ukazivali su brojni autori (Buckberg i saradnici, 2001.; White i saradnici, 1987.). U skladu sa time, ovaj parametar, tačnije, njegove preoperativne i postoperativne (rezidualne) vrednosti, kao i procenat postoperativne redukcije, u disertaciji i drugim značajnim SVR studijama Dor i saradnici, 2004.; Athanasuleas i saradnici, 2004.; Menicanti i saradnici, 2007.), korišćen je kao mera efikasnosti SVR procedure. Postoperativno su pacijenti u ovoj disertaciji imali bolje rezultate od zbirnog proseka ostalih SVR studija. Ovakva konstatacija se, najpre, odnosi na značajno manje postoperativne vrednosti LV-ESVI (47 mL/m^2 vs. 58 mL/m^2) i značajno veće vrednosti postoperativne LV-EF (46% vs. 33%). Efikasnost SVR u disertaciji se nije bitno razlikovala od efikasnosti u ostalim SVR studijama. Kriterijumi efikasnosti (rezidualni LV-ESVI < 60 mL / m^2 i procenat redukcije LV-ESVI > 30%) su, u proseku, ispunjeni u svim navedenim studijama. Do sada sprovedene SVR-RCT (Ribeiro i saradnici, 2005. i 2006.), a naročito STICH-II studija (Jones i saradnici, 2009.), ne mogu se, bez ozbiljne rezerve, prihvatiti kao osnova za SVR preporuke. Studija Marchenka i saradnika (2011.) je, po mnogim aspektima, možda najbliža kriterijumu referentnosti, bez obzira na to što je bazirana na iskustvu jedne ustanove, što ima period praćenja od svega 3 godine i relativno mali broj pacijenata (u odnosu na STICH-II). Nerandomizirane, observacione studije RESTORE i TRISVR grupe daju solidu osnovu za realan uvid u kapacitete i dalji razvoj SVR. Izostanak kontrolne grupe i randomizacije u ovim

registrima, kao i u disertaciji, ima opravdano uporište u etičkim i principima dobre kardiohirurške prakse (Keiser, 2009.).

Hemodinamski značajnu **ishemijsku MR** imalo je 22.5% pacijenta u disertaciji (MR 3+ 20.0%; MR 4+ 2.5%). Nakon hirurške intervencije, došlo je do statistički značajnog poboljšanja funkcije MV, tako da je MR 3+ i 4+ bila odsutna u svim sukcesivnim periodima praćenja. Funkcija MV nije imala uticaja na preživljavanje. U meta-analizi Klein-a i saradnika (2008.), identifikovano je svega 10, od 62 analizirane studije, koje su ispitivale uticaj korekcije funkcionalne MR na mortalitet. Sve ove studije pokazale su da procedure na MV, u sklopu SVR, značajno utiču na rani i kasni mortalitet. Umerena i teška MR bila je prisutna kod 18% pacijenata u CABG+SVR ogranku STICH-II studije. Iako prisustvo hemodinamski značajne MR nije uticalo na razlike u primarnom ishodu između dva ogranka ove studije, utvrđeno je da je SVR procedura bolja za pacijente sa ovim stepenom MR (Jones i saradnici, 2009.). Od svih SVR-RCT, značajna MR je bila prediktor preživljavanja jedino u studiji Marchenka i saradnika (2011.). Problematikom preoperativne funkcionalne MR u sklopu SVR, temeljno su se bavili brojni istraživači, okupljeni u TRISVR i RESTORE grupe. U različitim izveštajima ovih registara, incidenca preoperativne MR se kretala od 18% do 26% i bila je nezavisan prediktor operativnog i ranog mortaliteta (Athanasuleas i saradnici, 2004.; Menicanti i saradnici, 2007;).

Preoperativni funkcionalni **ECHO parametri RV** (PAPs: 40.60 ± 13.61 mmHg, min. 22 - max. 80 mmHg; TAPSE: 15.75 ± 2.51 mm, min. 9 - max. 19 mm) ukazivali su na blago, do umereno, sniženu sistolnu funkciju RV u ovoj disertaciji. Nakon SVR operacije, funkcionalni status RV (PAPs i TAPSE) je statistički značajno poboljššan, u odnosu na preoperativni, u svim sukcesivnim periodima, tokom petogodišnjeg praćenja. Funkcionalni parametri RV nisu imali uticaja na preživljavanje. Nijedna od SVR-RCT nije pratila funkcionalni status RV kod operisanih pacijenata! Ključni istraživači u RESTORE i TRISVR grupama su definisali i kriterijume operabilnosti SVR pacijenata, u kontekstu funkcije RV, prema kojima ove operacije ne treba raditi kod pacijenata sa TAPSE < 10mm i PAPs > 60 mmHg (u odsustvu značajne MR). Slični kriterijumi su primenjeni i u ovoj disertaciji. TRISVR grupa je kod pacijenata podvrgnutih SVR, konstatovala statistički nesignifikantno smanjenje postoperativnog PAPs, u odnosu na preoperativne vrednosti (36 ± 13 mmHg), sa dinamikom sličnom kao u ovoj disertaciji (Athanasuleas i saradnici, 2004.; Menicanti i saradnici, 2007;). Garatti i saradnici (2015.) su nedavno publikovali rezultate značajne studije sa 324 pacijenata, u kojoj se poredi ishod SVR

procedure u kontekstu prisustva ili odsustva disfunkcije RV, definisane vrednostima TAPSE < 16 mm (u ovoj disertaciji je kriterijum bio TAPSE < 13 mm). Pored toga što su ukazali na korelaciju disfunkcije LV i RV, utvrdili su da je disfunkcija RV nezavisan prediktor ranog i kasnog mortaliteta, kao i naknadnih hospitalizacija, nakon SVR procedure.

Od **komplikacija nakon SVR procedure** u ovoj disertaciji, najčešće su se javljale: prolongirana (> 24 h) mehanička ventilacija (35.0%), elektrofiziološka nestabilnost (25.0%) i hemodinamska nestabilnost (22.5%). Ostale komplikacije su bile znatno ređe. Od svih registrovanih komplikacija, uticaj na preživljavanje su imale: MI, dijaliza i MOSF. U odvojenoj multivarijantnoj analizi preoperativnih i postoperativnih parametara, kao nezavisni prediktori preživljavanja su se izdvojili jedino: MI i dijaliza. Imajući u vidu da se, kod jednog pacijenta, može javiti više komplikacija, ne čudi podatak da su na preživljavanje imale uticaja komplikacije koje su se javljale u relativno malom procentu. U SVR-RCT nije bilo izveštaja o postoperativnim komplikacijama, izuzev u ranijoj od dve RCT Ribeira i saradnika (2005.), gde se saopštava incidenca postoperativne hemodinamske nestabilnosti sa inotropnom potporom kod 48% SVR pacijenata. Mickelborough i saradnici (2004.) su, u SVR studiji sa 285 pacijenata, registrovali postoperativnu hemodinamsku nestabilnost u 50% slučajeva. Od ostalih postoperativnih komplikacija, navode: krvarenje (3%), MI (1.8%), infekcija (1%) i cerebrovaskularne komplikacije (1%). U izveštajima RESTORE grupe (Athanasuleas i saradnici, 2004.), navode se podaci o hemodinamskoj nestabilnosti, koja je iziskivala MCP i to: IABP (8.2%), ECMO (0.3%) i LVAD (0.7%).

Prosečno **trajanje hospitalizacije** u disertacionoj studiji iznosilo je 29.7 ± 26.4 dana (min. 5 - max. 130). Pacijenti su, u proseku, kraće boravili u bolnici nakon (14.2 ± 17.3 dana; min. 1 - max. 90), nego pre hirurške intervencije (15.5 ± 18.2 dana; min. 0 - max. 115). Prosečno vreme boravka pacijenata u jedinici intenzivne nege iznosilo je 3.5 ± 4.9 dana (min. 1 - max. 30). Prosečno trajanje hospitalizacije, u CABG+SVR grupi STICH-II studije, iznosilo je 16.8 ± 12.3 dana, a boravka u jedinici intenzivne nege 9.9 ± 10.6 dana. Ukupni troškovi lečenja ove grupe pacijenata iznosili su 70717 ± 51367 \$ (Mark i saradnici, 2009.).

Ukupni **mortalitet** u studiji ove disertacije je iznosio 12.5%. U strukturi ukupnog mortaliteta učestvovali su: intrahospitalni mortalitet sa 7.5%, rani mortalitet sa 2.5% i kasni mortalitet sa 2.5%. Srčani uzoci mortaliteta su bili prisutni kod 7.5%, a nesrčani kod 5% pacijenata. Hospitalni mortalitet u ovoj studiji (7.5%) je neznatno veći od zbirnog proseka

(5.7%) ostalih SVR studija. Raspon hospitalnog mortaliteta u analiziranim SVR studijama je veoma veliki i kreće se od 0.0% do 14.6% (Reference u Prilogu 3 disertacije). Uvođenjem MoR u analizu, ova studija je pokazala da apsolutna incidenca registrovanog mortaliteta dobija svoj puni smisao tek u konstelaciji sa očekivanim mortalitetom, odnosno sa uračunatim preoperativnim rizicima. U tom kontekstu, MoR bi trebalo da bude sastavni deo svih SVR studija.

Ukupni **morbiditet** u ovoj studiji, definisan naknadnim hospitalizacijama zbog srčanih ili nesrčanih razloga, iznosio je 33.1%. Naknadno je, zbog srčanih razloga, hospitalizovano ukupno 8.1% pacijenata, i to: u ranom periodu praćenja 5.4%, a u kasnom periodu praćenja 2.7%. Najviše pacijenata, 25%, je naknadno hospitalizovano zbog nesrčanih razloga, i to: u ranom periodu praćenja njih 15%, a u kasnom 10%.

Količnik mortaliteta (MoR), kao jedan od pokazatelja kvaliteta pružanja kardiohirurške zdravstvene zaštite, prvi put je izračunat i prikazan u ovoj SVR studiji. Ovaj količnik predstavlja odnos registrovanog (realnog) i očekivanog (procenjenog) mortaliteta. Vrednosti MoR < 1, ukazuju na dobar kvalitet pružene zdravstvene zaštite. Dobijeni količnici operativnog (0.0%) i intrahospitalnog mortaliteta (0.4%), saopšteni u disertaciji, ukazuju na visok kvalitet pružene kardiohirurške zdravstvene zaštite za pacijente operisane SVR metodom.

Verovatnoća ukupnog **preživljavanja** (Kaplan-Meier), tokom petogodišnjeg perioda praćenja, za pacijente u disertaciji, operisane SVR metodom, je iznosila: 95.0% (intra-hospitalno); 90.0% (prva i druga godina) i 77.1% (treća, četvrta i peta godina). Verovatnoća preživljavanja bez naknadnih hospitalizacija zbog srčanih razloga (Kaplan-Meier), je iznosila: 94.6% (intra-hospitalno); 89.2% (prva i druga godina) i 74.3% (treća, četvrta i peta godina). Aktuarijalno petogodišnje preživljavanje saopšteno u ovoj disertaciji (77%) se ne razlikuje od zbirnog proseka (78%) ostalih SVR studija (Reference u Prilogu 3 disertacije). U meta-analizi 62 studije Klein-a i saradnika (2008.), kumulativno petogodišnje preživljavanje nakon SVR je iznosilo 71.5%. Generalno posmatrano, preživljavanje u svima analiziranim SVR studijama (uključujući i ovu), može se smatrati zadovoljavajućim, imajući u vidu prirodu oboljenja i petogodišnje preživljavanje neoperisanih pacijenata, koje varira u osegu 12% - 47% (Klein i saradnici, 2008.)

Kao jedini nezavisni **prediktori preživljavanja** u disertacionoj studiji, izdvojili su se: MI u ICU i dijaliza u ICU. Postizanje oba ECHO kriterijuma efikasnosti SVR (rezidualni LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$ + redukcija LV-ESVI $\geq 30\%$) predstavlja najvalidniji, ali ne i prediktivni parametar, u prognozi preživljavanja. Analizom svakog od ovih kriterijuma ponaosob, veću senzitivnost i specifičnost, imalo je postizanje redukcije LV-ESVI $\geq 30\%$, nego postizanje rezidualnog LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$. Od svih SVR-RCT, analiza prediktora preživljavanja je rađena jedino u studiji Marchenka i saradnika. Preoperativna NYHA IV klasa i MR 3 ili 4+ su imali najveći uticaj na trogodišnje preživljavanje. Od ostalih faktora (po opadajućem nivou značajnosti), na preživljavanje su uticali: bubrežna slabost ($\text{Cr} > 120 \mu\text{mol/L}$), negativan ECHO stres test, PAPs $> 50 \text{ mmHg}$, LV-EF $< 25\%$ i CCS klasa I ili II (Marchenko i saradnici, 2011.). U meta-analizi 62 SVR studije Klein-a i saradnika, osim procedura na MV i CABG, nijedan klinički ili hemodinamski parametar nije uticao na rani i kasni mortalitet (Klein i saradnici, 2008.). U izveštaju RESTORE grupe, na petogodišnje preživljavanje su uticali: LV-EF $\leq 30\%$, LV-ESVI $\geq 80 \text{ mL/m}^2$, NYHA III-IV i starost ≥ 75 godina (Athanasuleas i saradnici, 2004.). U ranijoj studiji iste grupe, nezavisni prediktori petogodišnjeg preživljavanja su bili: preoperativna NYHA klasa i postoperativna LV-EF (Di Donato i saradnici, 2001). Garatti i saradnici (2015.) su, u TRISVR populaciji od 324 pacijenata sa preoperativnom ECHO procenom LV i RV funkcije, utvrdili da potencijal nezavisnih prediktora preživljavanja imaju: preoperativna difunkcija RV i NYHA $> \text{II}$. U studiji Mickelborough i saradnika (2004.), prediktori loših petogodišnjih rezultata su bili: LV-EF $< 20\%$, NYHA III-IV, preoperativna tahikardija i hipertenzija. Heterogenost prediktora preživljavanja odslikava i heterogenost samih studija. Svaka od pomenutih SVR studija, navodi bar jedan, a najčešće više limitirajućih faktora, koji su umanjivali potenciju statističkih analiza (e.g. mali broj pacijenata sa obeležjem posmatranja, nedovoljno trajanje studije, nekompletnost podataka, itd.).

Prediktori postizanja kriterijuma efikasnosti SVR su retko analizirani i to, uglavnom TRISVR grupa, tačnije njihov ECHO dijagnostički tim na čelu sa Marisom Di Donato. Utvrdivši da su vrednosti rezidualnog LV-ESVI $\geq 60 \text{ mL/m}^2$, nezavisan prediktor ranog i kasnog mortaliteta nakon SVR procedure, Di Donato i saradnici su konstatovali da se ova prognostički nepovoljna situacija najčešće javlja kod pacijenata sa preoperativnim NSTEMI i vrednostima LV-EDD $\geq 65 \text{ mm}$, što je potvrđeno i u ovoj studiji (Di Donato i saradnici, 2011.). U studiji ove disertacije, nijedan preoperativni parametar nije bio nezavisni prediktor postizanja kriterijuma

efikasnosti SVR. Analiza uz pomoć ROC krive ukazuje da je $LV-EDVI \leq 115.7 \text{ mL/m}^2$ najvalidniji u smislu prognoze postizanja oba kriterijuma efikasnosti SVR, a da su $LV-EDD \leq 66.0 \text{ mm}$; $LV-EDV \leq 227.0 \text{ mL}$ i $LV-EDVI \leq 148.3 \text{ mL/m}^2$ validni za prognozu postizanja rezidualnog $LV-ESVI \leq 60 \text{ mL/m}^2$.

Struktura i funkcija normalnog komornog miokarda, objašnjena konceptom **HVMT Torrent-Guasp-a**, sa posebnim osvrtom na MKP, predstavlja, još uvek, aktuelnu novinu u medicinskoj nauci. Integracija koncepta HVMT u savremene strategije geometrijske SVR, pruža bolji uvid u patoanatomiju i patofiziologiju postinfarktnog remodelovanja LV, odnosno, omogućuje adekvatnu selekciju i tumačenje relevantnih dijagnostičkih, preoperativnih parametara, bolju stratifikaciju rizika i selekciju pacijenata, što, uz adkvatan perioperativni tretman i postoperativno praćenje, čini osnovne preduslove za uspešnost ove procedure. Gerald Buckberg i saradnici su 2004. na Simpozijumu AHA-NHLBI održanom u SAD (Bethesda, Maryland), pod naslovom: "Forma i funkcija leve komore: Naučni prioriteti i strateški plan za razvoj novih pogleda na oboljenje", ukazali na značaj HVMT koncepta. Doktorska disertacija najbližeg saradnika i sukcesora Torrent-Guasp-ovih istraživanja, predstavlja realizaciju zadatih ciljeva ovog skupa.

D. OBJAVLJENI I SAOPŠTENI REZULTATI KOJI ČINE DEO TEZE

Objavljeni radovi

1. Kocica MJ, Corno AF, Carreras-Costa F, Ballester-Rodes M, Moghbel MC, Cueva CN, et al. The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S21-40.
2. Kocica MJ, Corno AF, Lackovic V, Kanjuh VI. The helical ventricular myocardial band of Torrent-Guasp. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2007:52-60.
3. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, Komeda M, Carreras-Costa F, Flotats A, et al. Towards new understanding of the heart structure and function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(2):191-201.
4. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno A, Komeda M, Cox J, Flotats A, et al. Systolic ventricular filling. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(3):376-86.

5. Corno AF, Kocica MJ, Torrent-Guasp F. The helical ventricular myocardial band of Torrent-Guasp: potential implications in congenital heart defects. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29 Suppl 1:S61-8.
6. Corno AF, Kocica MJ. Potential implications of the helical heart in congenital heart defects. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2007:61-7.
7. Corno A, Kocica M, Moore S, Sutherl H, Alphonso N, Jarvis J. Inter-ventricular septum: New observations on the structure and function coupling. *Basic Appl Myol*. 2009;19(1):41-8.
8. Kanjuh V, Kočica M, Lačković V, Teofilovski-Parapid G, Kanjuh S. Miokard komora kao otvorena mišićna traka između plućne arterije i aorte. („Torrent-Guaspovo srce“). In: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B, editors. *Kardiologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2011. p. 228-33.
9. Kočica M, Kanjuh V. Ventricular myocardium as the opened muscular band between the pulmonary artery and the aorta - Torrent-Guasp's heart - structure and function. *Scr Med*. 2005;36(1 Suppl 1):1-3.
10. Kočica M, Kanjuh V, Lačković V, Ristić M, Cvetković D, Vuković I, et al. Post-infarction left ventricular aneurysms (a series of 34 patients between 2005 and 2008). *Scr Med*. 2008;39(1 Suppl 2):37-42.
11. Kočica MJ, Cvetković D, Šoškić Lj, Nestorović E, Đorđević A, Grujić M, et al. Uloga hirurške ventrikularne restoracije u tretmanu ishemijske dilatativne kardiomiopatije. *Acta clinica*. 2013;13(3):57-78.
12. Kanjuh V, Kočica MJ, Šećerov D, Lazarević AM, Šušćević D, Tatić V, Gojković-Bukarica Lj, Radak V. *“Torrent-Guasp's heart” in the light of the evolution and phylogeny of cardiovascular system, ontogeny of human heart and its clinical implications*. *Scr Med* 2005;36(1)(Suppl 1):3-7.
13. Obrenović-Kirćanski B, Parapid B, Mitrović P, Vujisić-Tešić B, Đukić P, Kočica M, et al. Rano postoperativno ispitivanje volumena LVV i ejectiona frakcija leve komore kao način i procena rizika od pojave koronarne bolesti kod pacijenata podvrgnutih hiruškoj revaskularizaciji miokarda. *Medicinska istraživanja*. 2003;37(3):15-21.
14. Ristić M, Kočica M. Koronarna hirurgija - juče, danas, sutra. *Balneoclimatologia*. 2003;27(2):435-60.

15. Ristić MR, Nestorović EM, Kočica MJ, Putnik S, Cvetković D, Milić NM. Transplantacija srca. *Acta clinica*. 2013;13(3):21-41.
16. Nestorović E, Ristić M, Kočica M, Cvetković D, Putnik S. Značaj uređaja za asistiranu cirkulaciju levog srca sa kontinuiranim protokom u terminalnom stadijumu srčane insuficijencije. *Acta clinica* 2013;13(3):42-56.
17. Boričić Kostić M, Tomić M, Boričić N, Nedeljković O, Tasić M, Tomašević M, Draganić G, Trifunović D, Petrović M, Vujisić Tešić B, Kočica M, Cvetković D. Pseudoaneurizma leve komore. *Srce i krvni sudovi* 2012;31(1):34-37.
18. Velinović M, Kočica MJ, Vraneš M, Đukić P, Mikić A, Vukomanović V, et al. Hirurška revaskularizacija miokarda kod bolesnika s hroničnom ishemijskom kardiomiopatijom i ejectionom frakcijom leve komore manjom od trideset posto. *Srp Arh Celok Lek*. 2005;133(9-10):406-11.
19. Vraneš M, Velinović M, Kočica M, Mikić A, Putnik S, Đukić P, et al. Lečenje ishemijske mitralne regurgitacije - zamena, reparacija valvule ili samo revaskularizacija? *Srp Arh Celok Lek*. 2010;2010(138(7-8)):425-9.
20. J. Peruničić, M. Ašanin, Z. Vasiljević, G. Matić, I. Mrdović, B. Stefanović, P. Mitrović, B. Obrenović, M. Srdić, M. Kočica. Prehospitalna terapija akutnog infarkta miokarda. *Balneoclimatologia* 2001;25(Suppl 1):181-190.
21. B. Obrenović-Kircanski, M. Kočica, B. Parapid, P. Mitrović, J. Peruničić, P. Đukić. Lečenje akutnog koronarnog sindroma u bolesnika sa prethodnom hirurškom revaskularizacijom miokarda. *Balneoclimatologia* 2003;27(1):185-197.

Saopštenja i rezimeji u stranim i domaćim časopisima

1. Kocica MJ, Kocica TP, Cvetkovic D, Putnik S, Soskic L, Ristic M, et al. Surgical ventricular restoration of ischemically remodeled left ventricle. *Int J Card*. 2010;140, Supplement 1(0):S19.
2. Kocica MJ, Ristic M, Cvetkovic D, Soskic L, Nestorovic E, Corno AF, et al. Three-layered ventricular septum of the helical heart: functional anatomy and clinical relevance. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8(Suppl 1):O106-O.
3. Obrenovic-Kircanski B, Parapid B, Mitrovic P, Vujisic-Tesic B, Djukic P, Kocica M, et al. Can left ventricular ejection fraction and volumes be used for prediction of clinical endpoints

after coronary artery bypass grafting in coronary artery disease patients? Eur Heart J - Cardiovasc Imag. 2003;4(suppl 1):S79-S.

4. Kocica M, Cvetkovic D, Putnik S, Nikolic B, Ristic M, Kocica T, Soskic Lj, Lackovic V, Kanjuh V. Circular Endoventricular Patch Plasty – Restoring The Form and Function of Postinfarction Remodeled Left Ventricle. III Kongres kardiotorakalnih hirurga Srbije, Beograd. Zbornik sažetaka 2010: 26-35.
5. Kocica M, Kanjuh V, Lackovic V, Gojkovic-Bukarica Lj, Antonijevic N, Kocica T, Soskic Lj, Cvetkovic D. Znacaj arhitekture komornog miokarda u hirurskom lecenju ishemijske kardiomiopatije. Buducnost kardiovaskularne terapije, 3. naucni skup Odbora za kardiovaskularnu patologiju SANU i Srpskog farmakoloskog drustva. Beograd, 4 april 2011. Zbornik radova: 9-13.

E. ZAKLJUČAK (OBRAZLOŽENJE NAUČNOG DOPRINOSA DISERTACIJE)

Doktorska disertacija: „**Helikoidna ventrikularna miokardna traka Torrent-Guasp-a kao osnova za hirurško lečenje postinfarktno remodelovane leve komore**”, kandidata **dr Mladena Kočice**, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju normalne strukture i funkcije komornog miokarda, u kojoj je sublimirano dragoceno iskustvo stečeno tokom dugogodišnjeg istraživanja i saradnje kandidata, sa tvorcem revolucionarne koncepcije HVMT (Francisco Torrent-Guasp-om), a o čemu svedoče i brojni autocitati navedeni u disertaciji. Značajnost i originalnost naučnog doprinosa ove disertacije, dodatno je obogaćena povezivanjem savremenih bazično-naučnih saznanja u kliničku praksu hirurškog lečenja postinfarktno remodelovane leve komore, metodom integrativne („triple V“ strategija), geometrijske (korekcija zapremine, oblika i orijentacije vlakana LV) SVR. Veličina LV je, uz ostale biološke, morfološke i funkcionalne karakteristike PVR, dobro poznati faktor rizika i prediktor lošeg preživljavanja bolesnika sa ICM. Oblik i prostorna orijentacija vlakana LV su dobile pun klinički značaj, tek razumevanjem Torrent-Guasp-ovog koncepta HVMT, a naročito složene strukture i funkcije međukomorne pregrade (MKP). Rezultati i primenjeni perioperativni dijagnostički i terapijski algoritam u ovoj disertaciji, predstavljaju solidnu osnovu za uvođenje primenjene SVR strategije u paletu hirurških, netransplantacionih metoda lečenja narastajućeg broja pacijenata sa srčanom slabošću ishemijskog porekla. Integrativna, geometrijska SVR

strategija predstavlja pouzdanu privremenu („bridge to transplant“) ili trajnu („destination therapy“) alternativu transplantacionoj hirurgiji. Pored činjenice da serija pacijenata u disertaciji, predstavlja, do sada, najveću individualnu seriju operisanu SVR metodom u Republici Srbiji, kandidat je u disertaciji naveo i 13 autocitata (6 kao prvi autor), što ga, uz spisak objavljenih radova koji čine deo doktorske disertacije, a po Članu 36, Tačka 8, Pravilnika o odbrani završene doktorske disertacije (nakon uspešne odbrane disertacije), kvalifikuje za ocenu *summa cum laude*.

F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom „**Helikoidna ventrikularna miokardna traka Torent-Guasp-a kao osnova za hirurško lečenje postinfarktno remodelovane leve komore**“ kandidata **dr Mladena Kočice**, po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima studije, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima, ispunjava sve kriterijume dobro napisanog naučnog rada, pa Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom „**Helikoidna ventrikularna miokardna traka Torent-Guasp-a kao osnova za hirurško lečenje postinfarktno remodelovane leve komore**“ kandidata dr Mladena Kočice i odobri njenu javnu odbranu.

Mentor:

.....

Prof. dr Miljko Ristić

Komentor:

.....

Akademik Prof. dr Vladimir I. Kanjuh

Članovi Komisije:

Prof. dr Vesna Lačković

.....

Prof. dr Goran Stanković

.....

Doc. dr Aleksandar Mikić

.....

Beograd, 21. april 2015. godine