

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.02.2019. godine, broj 9700/02-AIII, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

”Ispitivanje povezanosti ehokardiografskih parametara strukture i funkcije desne komore i funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa sistolnom slabošću leve komore”

kandidata dr Aleksandre Šljivić, zaposlene na Klinici za internu medicinu KBC “Dr Dragiša Mišović-Dedinje” u Beogradu. Mentor je Prof. dr Vera Ćelić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr sci. med. Petar Otašević, redovni profesor, Klinika za kardiologiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje”, Beograd
2. Prof. dr sci. med. Predrag Mitrović, vanredni profesor, Urgentni centar KC Srbije
3. Doc. dr sci. med. Radoslav Romanović, docent, Vojnomedicinska akademija, Beograd

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 Aleksandre Šljivić napisana je na ukupno 104 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 17 tabela, 15 grafikona i 12 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisana srčana insuficijencija desnog srca, razmotrena njena epidemiologija, etiologija i patogeneza. Detaljno je prikazana klasifikacija, klinička prezentacija i prognoza ovog oboljenja. Jedan deo uvoda je posvećen dijagnostičkim modalitetima srčane insuficijencije desnog srca, što se odnosi na procenu strukture i funkcije desnih srčanih šupljina, desne komore i desne pretkomore. U fokusu su vizuelizacione tehnike, konvencionalne i “nove“ ehokardiografske tehnike, magnetna rezonanca srca, kao ‘zlatni standard’ za procenu strukture i funkcije desne komore. Posebno je obrađena intolerancije napora kao jedna od najvažnijih karakteristika srčane insuficijencije, procenjena kroz procenu funkcionalnog kapaciteta ovih pacijenata kardiopulmonalnim testom opterećenja.

Ciljevi rada su precizno definisani. Na osnovu do sada prikazanih podataka iz literature, polazna hipoteza ovog istraživanja bila je da mehanika desne komore i desne pretkomore, procenjena 2DE speckle tracking metodom i funkcija desne komore procenjena 3DE tehnikom, u značajnoj korelaciji sa funkcionalnim kapacitetom bolesnika sa sniženom ejskcionom frakcijom leve komore. Cilj ovog istraživanja bio je ispitivanje povezanosti između 2D i 3D ehokardiografskih parametara desne komore i desne pretkomore i funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa sniženom ejskcionom frakcijom leve komore.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka koja je sprovedena na 54 bolesnika sa sistolnom disfunkcijom leve komore ishemijske etiologije, koji su podeljeni u dve grupe u odnosu na stepen oštećenja funkcionalnog kapaciteta procenjenog kardiopulmonalnim testom opterećenja. Istraživanje je sprovedeno na odeljenju kardiologije Klinike za internu medicinu, KBC ”Dr Dragiša Mišović - Dedinje “ u Beogradu. Detaljno su opisani kriterijumi za uključanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz iste. Pregledno i jasno je prikazano kojim su dijagnostičkim ispitivanjima pacijenti bili podvrgnuti. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 181 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Dobijeni rezultati su prikazani kroz 7 poglavlja. U prvom i drugom poglavlju su prikazane demografske, antropometrijske i laboratorijske karakteristike ispitanika. Treće poglavlje pokazuje prosečne vrednosti parametara standardne dvodimenzionalne ehokardiografije kako na celokupnom uzorku tako i u definisanim podgrupama. Uočene su statistički značajno niže vrednosti FAC DK i MV E/e', dok su vrednosti SPDK bile statistički značajno veće kod pacijenata u grupi sa kritično niskom potrošnjom kiseonika. Dodatno, vrednosti bazalnog dijametra DK (D1), SPDK, TV E/e' i MV E/e' bile su statistički značajno veće, dok su vrednosti TAPSE i EF LK biplane bile su statistički značajno niže u grupi pacijenata sa višim vrednostima ventilatornog ekvilivalenta za ugljen dioksid. U četvrtom poglavlju prikazani su rezultati novih parametara 2D i 3D ehokardiografije. Uočene su statistički značajno niže vrednosti 2D LS DK i 2DS DP u grupi pacijenata sa kritično niskom potrošnjom kiseonika, dok je statistički značajno bile veće vrednosti 3D ESV DK u grupi pacijenata sa niskom potrošnjom kiseonika. Dodatno, uočene su statistički značajno niže vrednosti 2D LS DK, 2DS DP, 3D UV DK i 3D EF DK, dok je statistički značajno bio veće vrednosti 3D ESV DK u grupi pacijenata sa sa višim vrednostima ventilatornog ekvilivalenta za ugljen dioksid. Peto poglavlje sastoji se od prikaza senzitivnosti i specifičnosti ehokardiografskih parametara u odnosu na parametre kardiopulmonalnog testa opterećenja primenom ROC. Međusobni odnos ehokardiografskih parametara desne komore i parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem kod pacijenata uključenih u istraživanje analiziran je primenom ROC (*engl.* receiver operating characteristic) krivih. Analizirajući sve parametre uočeno je da najveću površinu ispod krive ima 2D longitudinalni strain desne komore 0.71 [95% interval poverenja (IP) 0.56-0.86]. Analizirajući sve parametre desne pretkomore uočeno je da najveću površinu ispod krive ima 2D strain desne pretkomore (2DS DP) iz preseka četiri šupljine 0.663 [95% interval poverenja (IP) 0.52-0.79]. U šestom poglavlju prikazana je povezanost parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem sa parametrima standardne 2D ehokardiografije, rezultati pokazuju da postoji statistički značajna pozitivna povezanost između vrednosti vršne potrošnje kiseonika i 2D FAC, TAPSE, EF LK biplane, i MV E/e', kao i visoko statistički

značajna negativna povezanost između SPDK i transvezalnog (poprečnog) dijametra DP. Uočene su visoko statistički značajne pozitivne korelacije između vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid i SPDK, kao i da postoji statistički značajna negativna korelacija između vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid i EF LK biplane, kao i TAPSE i MV E/e'. Sedmo poglavlje prikazuje korelacije parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa parametarima novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda. Rezultati su pokazali da su vrednosti vršne potrošne kiseonika u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa vrednostima globalnog 2DE longitudinalnog straina desne komore (2D LS DK), udarnim volumenom desne komore procenjen 3DE (3D UV DK), kao i u visoko statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa vrednostima ejskione frakcije leve komore procenjene 3DE. Uočena je statistički značajna negativna korelacija između vrednosti vršne potrošnje kiseonika i end-sistolnog volumena DK procenjen 3DE. Takođe, rezultati su pokazali da su vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid u značajnoj negativnoj korelaciji sa vrednostima straina desne komore procenjenog 2DE, straina desne pretkomore procenjenog 2DE, ejskione frakcije desne komore procenjena 3DE i udarnog volumena desne komore procenjen 3DE. S druge strane, pokazano je da su vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa end-sistolnim volumenom DK procenjen 3DE.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Prethodne studije su pokazale da je sistolna disfunkcija DK značajna prognostička varijabla kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Tradicionalno, sistolna funkcija desne komore je uglavnom procenjivana nevolometrijskim konvencionalnim ehokardiografskim parametrima, kao što su TAPSE i FAC DK. Štaviše, u studiji Kjaergaard i saradnika pokazano je da su TAPSE i FAC DK u korelaciji sa EF DK, koja je merena magnetnom rezonancom srca (CMR) ili radionuklidnom ventrikulografijom (RNV). U ovoj studiji je pokazano da su 2DE volumeni DK u značajnoj korelaciji sa volumenima DK koji su procenjeni magnetnom rezonancom srca (CMR), koja je i dalje zlatni standard. Iako je TAPSE imao bolju korelaciju sa EF DK koja je procenjena CMR; imao je i značajnu korelaciju sa EF DK procenjenom 3DE. Od svih 2DE parametara, pri standardnoj ehokardiografiji, za rutinska merenja u svakodnevnoj kliničkoj praksi, TAPSE se preferira u odnosu na 3DE i SPECT tehnike za brzu procenu EF DK. U našoj studiji, vrednosti FAC DK su bile značajno niže, u grupi pacijenata gde je bila niže vrednosti

vršne potrošnje kiseonika, i vrednosti TAPSE su bile značajno niže kod pacijenata sa višim vrednostima ventilatornog ekvivalenta za ugljen dioksid, odnosno oba parametra su bila niža u grupama u kojima su bili pacijenti sa srčanom insuficijencijom sa lošijom prognozom. Takođe, FAC DK i TAPSE su bili u pozitivnoj korelaciji sa vršnom potrošnjom kiseonika, a postojala je i značajna negativna korelacija između TAPSE i ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid. Rezultati su saglasni sa podacima iz literature. Nasuprot tome u studijama Rubis i saradnika i Witte i saradnika nije pokazana značajna veza između konvencionalnih ehokardiografskih parametara i funkcionalnog kapaciteta pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Naša studija je koristila 2D-STE i 3DE kako bi se utvrdilo da li novi ehokardiografski parametri DK koreliraju sa parametrima funkcionalnog kapaciteta kod pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanom EF LK (engl. HFREF) i da li oni imaju moć da identifikuju bolesnike sa lošijom prognozom, procenjeno rezultatima kardiopulmonalnog testa opterećenja. Pokazano je da je parametar 2D LS DK očekivano značajno niži u grupi bolesnika sa lošijom prognozom shodno vršnoj potrošnji kiseonika, kao i u grupi sa lošijom prognozom shodno ventilatornom ekvivalentu za ugljen-dioksid. Naši su rezultati su bili u skladu sa rezultatima prethodno objavljenih studija. Naime, Cameli i saradnici u svojoj studiji su pokazali da je 2D LS DK bio najjači prediktor kliničkog ishoda u 98 uzastopnih bolesnika sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom u toku procene pacijenata za srčanu transplantaciju. 2D LS DK je bio jači prediktor kliničkog ishoda kako od 2D LS LK, tako i od drugih konvencionalnih ehokardiografskih parametara. Garcia-Martin i saradnici u studiji koja je objavljena 2016. godine, a koja je obuhvatila 103 pacijenta sa različitim stepenima težine funkcionalne trikuspidne regurgitacije, sekundarne, kao posledica oboljenja levog srca, pokazali su da je 2D LS DK jači prediktor za razvoj srčane slabosti nego TAPSE, kao konvencionalni ehokardiografski parametar korišćen za procenu sistolne funkcije DK. Štaviše, Vizzardi i saradnici su ispitivali prognostičku vrednost različitih ehokardiografskih parametara za evaluaciju funkcije DK kod 60 pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću, sa redukovanom sistolnom funkcijom LK (EF LK <40%). Pokazali su da je 2D LS DK jedina varijabla povezana sa srčanom smrću ili hospitalizacijom zbog srčane slabosti i da je 2D LS DK bio jači prediktor negativnog ishoda od konvencionalnih ehokardiografskih parametara za procenu funkcije DK, TAPSE ili FAC DK. Salerno i saradnici ispitivali su odnos između disfunkcije DK i odgovora na CPET kod pacijenata sa ishemijskom dilatativnom kardiomiopatijom. Oni su detektovali

značajnu korelaciju između 2D LS DK i vršne potrošnje kiseonika i pokazali da je 2D LS DK ostao značajan čak i u multivarijantnoj analizi.

Što se tiče 3DE ehokardiografskih parametara u našoj studiji ispitivani su 3DE volumeni (EDV, ESV, UV) i 3DE EF DK. Pronašli smo značajne pozitivne korelacije između vrednosti vršne potrošnje kiseonika i 2D LS DK, 3D UV DK i 3D EF DK, i značajne negativne korelacije između vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen dioksid i istih parametara. Iako nema mnogo podataka u literaturi vezanih za ovu problematiku, naši rezultati su u skladu sa studijom D'Andrea i saradnika koja je izvedena na 70 pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću, od kojih je 30 pacijenata bilo sa ishemijskom, a 40 pacijenata sa dilatativnom kardiomiopatijom. Pokazano je da 3D EF DK direktno korelira sa vršnom potrošnjom kiseonika i obrnuto sa ventilatornim ekvivalentom za ugljen dioksid.. Dodatno, multivarijantnom analizom pokazano je da se 3D EF DK izdvojila kao nezavisna determinanta procenta predikovane potrošnje kiseonika (VO_2 peak %) tokom kardiopulmonalnog testa opterećenja.

U našoj studiji takođe procenjivana je longitudinalna deformacija DP (2DS DP); dobijena prosečna vrednost 2DS DP je bila očekivano niža ($31.3 \pm 6.6\%$) u odnosu na referentne vrednosti koje su opisali Padelletti i saradnici. Isti autori su takođe pokazali na 31 hemodinamski stabilnom pacijentu sa srčanom insuficijencijom niske prosečne vrednosti 2DS DP ($19.4 \pm 8.4\%$). Na našem materijalu 2DS DP nije značajno statistički korelirao sa vršnom potrošnjom kiseonika, ali jeste pokazana statistički značajna negativna veza sa vrednošću ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid. U literaturi nema mnogo podataka koji opisuju vezu parametara deformacije DP i funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa srčanom insuficijencijom ishemijske etiologije, ali su Padeletti i saradnici pokazali da je globalni strain DP u značajnoj vezi sa plućnim pritiskom (meren kateterizacijom desnog srca), te da globalni strain i strain rate DP, mogu predvideti plućnu hipertenziju kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. D'Andrea i saradnici su takođe pokazali da je strain lateralnog zida DP bio snižen kod pacijenata sa dilatacionom kardiomiopatijom koji nisu odgovarali na resinhronizacionu terapiju u poređenju sa grupom bolesnika koji su bili „responderi” ($24.3 \pm 10.2\%$ u odnosu na $40.2 \pm 8.9\%$, $p < 0.001$).

Analiza humoralnog statusa pacijenata pokazala je da su nivoi CRP-a bili značajno povišeni kod pacijenata sa srčanom slabošću sa lošijom prognozom. Ovi rezultati se slažu sa prethodnim nalazima i ukazuju na to da se ovi pacijenti karakterišu povećanom inflamacijom, što bi moglo

biti posledica ishemijske nekroze uzokovane slabijom perfuzijom tkiva kiseonikom, koja inicira ovaj snažan zapaljenski stimulus. Naši rezultati su bili u skladu sa rezultatima prethodnih istraživanja u kojima su potvrđene veće koncentracije CRP-a kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. U studiji Radenković i saradnici, sprovedenoj na 488 pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanom sistolnom funkcijom LK (EF LK < 40%), pokazali su da je povišen CRP bio povezan sa lošijim funkcionalnim kapacitetom, koji je kod ovih pacijenata bio procenjen 6-minutnim testom hoda (engl. 6MWT). Lui i saradnici su sproveli studiju na 110 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, s ciljem da ispituju da li su povećane vrednosti CRP-a i vrednosti serumskih komplemenata kod ovih pacijenata bili povezani sa težinom miokardne lezije. Pokazali su pozitivnu korelaciju između povećanih vrednosti CRP-a i serumskih faktora sistema komplementa C3, C4, C5b9 u pacijenata sa srčanom insuficijencijom, kao posledicom opsežnijih miokardnih lezija. Smatra se da upravo ove opsežnije ishemijske nekroze i reperfuziona oštećenja tkiva iniciraju ovaj potentni inflamatorni odgovor. Scirica i saradnici u studiji PROVE IT-TIMI 22 su randomizovali 4162 pacijenta, koji su bili stabilizovani nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS). Između ostalih laboratorijskih analiza, nivo CRP-a je bio meren 30 dana nakon randomizacije pacijenata, a zatim su praćeni pacijenti na pojavu neželjenih kardiovaskularnih događaja (pojava srčane insuficijencije ili smrtnog ishoda). Rezultati su pokazali da je kod pacijenata sa AKS i povišenim vrednostima CRP - a, bila skoro dva puta veća šansa za nastanak srčane insuficijencije u periodu od 30 dana.

U našoj studiji, nivo NT-pro BNP bio je značajno veći kod pacijenata sa srčanom slabošću sa lošijom prognozom. NT-pro BNP se sekretuje iz srca kao odgovor na hemodinamski stres srca opterećenjem volumenom i/ili pritiskom. Veliki broj prethodnih studija takođe je pokazalo da su koncentracije NT-pro BNP u plazmi povećane kod pacijenata sa srčanom slabošću, što je u skladu sa našim rezultatima. Rezultati meta-analize Savarese-a i saradnika koja je uključila devetnaest studija sa ukupno 12.891 pacijentom sa srčanom slabošću, pokazali su da povećane vrednosti BNP-a i NT-pro BNP-a, statistički značajno povezane s produženom hospitalizacijom pacijenata sa srčanom insuficijencijom, a da redukcija vrednosti istih parametara bila povezana sa redukovanim rizikom od produžene hospitalizacije zbog pogoršanja srčane slabosti. U rezultatima Santaguidea i saradnika pokazano je da su vrednosti BNP i NT-pro BNP nezavisni i značajni prediktori mortaliteta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. U studiji Krüger i saradnika ispitivana je kod 70 pacijenata sa srčanom slabošću povezanost nivoa BNP-a i

funkcionalnog kapaciteta koji je bio procenjivan kardiopulmonalnim testom opterećenja. U studiji je pokazano da postoji značajna korelacija između nivoa BNP-a i sniženog funkcionalnog kapaciteta (peak VO₂) kod ovih pacijenata. Takođe je pokazano da BNP može napraviti diferencijaciju kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću, sa umerenim i teškim oštećenjem funkcionalnog kapaciteta.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Sljivic A, Pavlovic Kleut M, Bukumiric Z, Celic V. Association between right ventricle two- and three-dimensional echocardiography and exercise capacity in patients with reduced left ventricular ejection fraction. PLoS One. 2018;13(6)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "Ispitivanje povezanosti ehokardiografskih parametara strukture i funkcije desne komore i funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa sistolnom slabošću leve komore" dr Aleksandre Šljivić, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju pre svega mesta novih ehokardiografskih tehnika u preciznijoj dijagnostici pacijenata sa srčanom insuficijencijom desnog srca. Iako je poznato da je disfunkcija DK nezavisni prediktor lošijeg ishoda kod pacijenata sa srčanom slabošću, u naučnoj literaturi nema dovoljno konzistentnih podataka o tome da li i kako ona utiče na toleranciju napora kod ovih bolesnika.

Istraživanje mehanike DK i DP upotrebom 2DE i strukture i funkcije DK upotrebom 3DE, kao i povezanost dobijenih parametara sa parametrima funkcionalnog kapaciteta do sada nije dovoljno ispitan kod osoba sa sistolnom slabošću leve komore. Za razliku od LK koja se skraćuje rotacijom i uvrtnjem (twisting), DK se dominantno skraćuje uzdužno što je čini znatno osetljivijom na porast naknadnog opterećenja. U tom smislu ispitivanje mehanike DK i DP, volumena, udarnog volumena i ekekcione frakcije DK kod bolesnika sa niskom ekekcijom leve komore ima potpuno kliničko opravdanje. Obzirom na značajno veću specifičnost 2DE speckle tracking tehnike u odnosu na tradicionalne ehokardiografske metode (pulsni i tkivni Doppler) i 3DE tehnike procene volumena i EF DK u odnosu na 2DE, moguće je očekivati rezultat koji bi govorio u prilog postojanja senzitivnih i lako reproducibilnih parametara koji bi identifikovali bolesnike sa većim oštećenjem funkcionalnog kapaciteta, tzv. kritičnim oštećenjem

funkcionalnog kapaciteta. Ovakav rezultat bi imao značajan klinički i prognostički doprinos za bolesnike sa sistolnom disfunkcijom leve komore u smislu potrebe za promenom stila života, redovnim medicinskim praćenjem, pa do optimizacije terapije u smislu željenog balansa između levostrane i desnostrane cirkulacije, vodeći računa o kontraktilnosti DK, predopterećenju i naknadnom opterećenju DK.

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 Aleksandre Šljivić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 27.03.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr sci. med. Petar Otašević

Prof. dr sci. med. Predrag Mitrović

Doc. dr sci med. Radoslav Romanović

Mentor:

Prof. dr sci.med. Vera Ćelić
