

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

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.03.2022. godine, broj 11/IV-3/3-PJ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena uspeha radiofrekventne ablacije plućnih vena u lečenju bolesnika sa paroksizmalnom i perzistentnom atrijalnom fibrilacijom i određivanje prediktora recidiva aritmije nakon pet godina praćenja“

kandidata dr Ružice Jurčević, zaposlene u Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje u Beogradu. Mentor je Prof. dr Nebojša Tasić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Siniša Pavlović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Petar Otašević, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Vladimir Jakovljević, profesor Dekan Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Ružice Jurčević napisana je na ukupno 66 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, ispitanici i metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 10 tabela, 12 grafikona i 11 slika.

Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta je to atrijalna fibrilacija (AF), koji tipovi AF postoje i incidenca ove aritmije u populaciji. Detaljno su opisani etiopatogeneza i mehanizam nastanka AF. Na adekvatan način su u potpunosti navedeni klinički simptomi i znaci AF, kao i neinvazivne metode za postavljanje dijagnoze koje obuhvataju elektrokardiogram, 24-h i sedmodnevni Holter monitoring EKG-a, test fizičkim opterećenjem, transtorakalni i transezofagealni ultrazvuk srca, multislajсна kompjuterizovana tomografija srca i nuklearna magnetna rezonanca. Takođe, detaljno su prikazani invazivni postupci neophodni za otkrivanje etiologije AF, kao što su koronarografija, kateterizacija levog i desnog srca, endomiokardna biopsija i elektrofiziološko ispitivanje. Koristeći najsavremenije podatke iz literature, koncizno i jasno izložena su aktuelna saznanja o terapiji atrijalne fibrilacije koja podrazumeva lečenje antiaritmicima, elektrokonverziju, radiofrekventnu (RF) ablaciju plućnih vena (PV), krioablaciju, hirurško lečenje AF i okluziju aurikule leve pretkomore (LP). Navedeni su podaci najmodernijih istraživanja o dugotrajnom uspehu nakon višestrukih kateterskih ablacija PV i dodatne modifikacije supstrata (DMS). Takođe jasno su prikazani prediktori recidiva AF nakon RF ablacije PV koji su dokazani u mnogobrojnim studijama.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani. Sastoje se od procene neposrednog uspeha radiofrekventne ablacije atrijalne fibrilacije i uspeha ove procedure nakon sedam godina praćenja bolesnika posle prve intervencije, odnosno pet godina praćenja ispitanika nakon poslednje kateterske ablacije. Takođe ciljevi istraživanja su bili evaluacija *Pulmonary Vein Isolation Outcome Degree* (PVIOD) kao nove semikvantitativne mere za ishod radiofrekventne ablacije atrijalne fibrilacije i određivanje kliničkih parametara koji predviđaju PVIOD 1-4, odnosno prediktora recidiva ove aritmije.

U poglavlju **ispitanici i metodologija** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji koja je sprovedena u Institutu za kardioavskularne bolesti Dedinje gde je urađeno kompletno neinvazivno i invazivno ispitivanje na osnovu čega je postavljena dijagnoza AF. Detaljno su opisani protokol radiofrekventne ablacije plućnih vena i praćenje bolesnika. Za potrebe ovog istraživanja osmišljena je i definisana nova metoda za merenje uspeha radiofrekventne ablacije plućnih vena nakon sedam godina praćenja bolesnika koju smo nazvali PVIOD. Skor PVIOD 1 imali su pacijenti koji su u sinusnom ritmu nakon uspešne prve izolacije plućnih vena. PVIOD 2 skor obuhvata bolesnike sa ≥ 2 uspešnih kateterskih ablacija PV \pm DSM.

Ispitanici sa kliničkim uspehom se nalaze u grupi PVIOD 3. Grupa PVIOD 4 obuhvata pacijente sa proceduralnim i kliničkim neuspehom. Multivarijantna ordinalna logistička regresija je korišćena za statističku analizu odnosa PVIOD i potencijalnih prediktora ishoda izolacije PV. 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 uključenja 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 istraživanja.

U poglavlju **literatura** citirano je 76 bibliografskih jedinica iz domaćih i inostranih publikacija.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Procena uspeha radiofrekventne ablacije plućnih vena u lečenju bolesnika sa paroksizmalnom i perzistentnom atrijalnom fibrilacijom i određivanje prediktora recidiva aritmije nakon pet godina praćenja“ autora Ružice Jurčević utvrđeno je da podudaranje teksta iznosi 9%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao 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

Istraživanje je sprovedeno kod 117 bolesnika prosečne starosti 56.2 ± 8.5 godina, sa značajnom predominacijom muškog pola (79.5%). Sedamdeset sedam pacijenata (65.8%) je imalo paroksizmalnu AF, 20.5% perzistentnu formu aritmije i 13.7% ispitanika je bilo u *longstanding* perzistentnoj AF. Prosečno vreme praćenja bolesnika posle prve RF ablacije plućnih vena bilo je 83 ± 10 meseca (7 godina), odnosno posle poslednje intervencije 64 ± 22 meseca (5 godina). Nakon 7 godina praćenja PVIOD 1 je imalo 32.5% pacijenata, PVIOD 2 je obuhvatio 29.1% bolesnika, PVIOD 3 je imalo 14.5% pacijenata i PVIOD 4 je obuhvatio 23.9% ispitanika. PVIOD 1-4 grupe se značajno razlikuju prema tipu AF ($p = 0.009$), CHA₂DS₂-VASc skor (p < 0.001), hipertenziji ($p = 0.035$), strukturnoj bolesti srca ($p = 0.046$), dijametru LP ($p < 0.001$) i eejkcionj frakciji leve komore (LVEF) ($p < 0.001$).

Neposredni uspeh kateterske ablacije PV bio je 99.1%. Sedmogodišnji uspeh posle prve RF ablacije PV bio je 32.5%, i to kod paroksizmalne AF 40.2%, kod perzistentne AF 20.8% i kod *longstanding* perzistentne AF 12.5%. Kumulativni sedmogodišnji uspeh posle prve i višestrukih ablacija iznosio je 61.6%, od toga kod paroksizmalne AF 68.8%, perzistentne AF 62.5% i *longstanding* perzistentne AF 25%. Kumulativni uspeh posle prve i višestrukih procedura zajedno sa kliničkim uspehom bio je 76.1%: kod paroksizmalne AF 84.4%, perzistentne AF 70.8% i *longstanding* perzistentne AF 43.7%.

Univarijantna logistička regresija je dokazala nezavisan odnos između PVIOD i *longstanding* perzistentne AF prema paroksizmalnoj AF kao referentnoj kategoriji ($p = 0.001$), dijametra LP ($p < 0.001$), LVEF ($p < 0.001$), CHA₂DS₂-VASc skora ($p = 0.008$), strukturne bolesti srca ($p = 0.014$) i dijabetes melitusa ($p = 0.049$). U modelu multivarijantne ordinalne logističke regresije potvrđen je statistički značajan odnos između PVIOD i *longstanding* perzistentne AF prema paroksizmalnoj AF kao referentnoj kategoriji ($p = 0.031$), diametra LP ($p = 0.001$) i LVEF ($p = 0.038$). Prema ovim rezultatima ispitanici sa *longstanding* perzistentnom AF prema onima sa paroksizmalnom AF imaju 3.5 puta veću šansu za svaki viši stepen PVIOD uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu. Sa povećanjem diametra LP za jedinicu mere (1 mm), za 20% raste šansa za svaki viši stepen PVIOD dok sa smanjenjem LVEF za jedinicu mere (1%), za 10% raste šansa za svaki viši stepen PVIOD.

Kod binarnog logističkog modela korišćen je nomogram za prikaz uticaja faktora rizika na neuspeh RF ablacije PV nakon 7 godina praćenja, za pojedinačnog bolesnika. Prvi nomogram

omogućio je izračunavanje verovatnoće proceduralnog neuspeha na osnovu 4 parametra: tipa AF, dijametra LP, LVEF i CHA₂DS₂-VASc skora. Tada su poređeni PVIOD 1 + PVIOD 2 (proceduralni uspeh) sa PVIOD 3 + PVIOD 4 (proceduralni neuspeh). Drugi nomogram sa istim faktorima rizika koristio se za izračunavanje verovatnoće proceduralnog i kliničkog neuspeha, kada su poređeni PVIOP 1 + PVIOP 2 + PVIOP 3 (proceduralni i klinički uspeh) sa PVIOP 4 (proceduralni i klinički neuspeh).

Koristeći *Receiver operating characteristic* (ROC) krive izračunate su optimalne *cut-off* vrednosti za dijametar LP od 41.5 mm, LVEF 50% i za CHA₂DS₂-VASc skor 1.5 bod. Poređeni su proceduralni uspeh i proceduralni neuspeh: ROC krive za LP AUC 0.726 ($p < 0.001$), LVEF AUC 0.712 ($p < 0.001$) i CHA₂DS₂-VASc skor AUC 0.711 ($p < 0.001$). Takođe su poređeni proceduralni i klinički uspeh sa proceduralnim i kliničkim neuspehom: ROC krive za LP AUC 0.741 ($p < 0.001$), LVEF AUC 0.681 ($p = 0.002$) i CHA₂DS₂-VASc skor AUC 0.718 ($p < 0.001$).

Konstruisana je *Kaplan-Meier* kriva koja pokazuje preživljavanje bolesnika bez recidiva AF nakon RF ablacije PV i sedmogodišnjeg praćenja kada se uporede PVIOD 1 + PVIOD 2 sa PVIOD 3 + PVIOD 4. Takođe prikazane su *Kaplan-Meier* krive koje pokazuju preživljavanje bolesnika bez recidiva AF nakon RF ablacije PV i 7 godina praćenja kada se podele u dve grupe: sa dijametrom LP ≤ 41 mm i dijametrom LP > 41 mm, long-rank = 15.542, $p < 0.001$; sa LVEF $\leq 50\%$ i LVEF $> 50\%$, long-rank 13.957, $p < 0.001$; sa CHA₂DS₂-VASc skorom 0-1 i CHA₂DS₂-VASc skorom od 2-5, long-rank = 3.636, $p = 0.057$; i kada se podele u tri grupe prema tipu AF, long-rank = 6.627, $p = 0.04$. Konstruisana je *Kaplan-Meier* kriva koja pokazuje preživljavanje bolesnika bez recidiva AF nakon RFA plućnih vena i 7 godina praćenja kada se uporede PVIOD 1 + PVIOD 2 + PVIOD 3 sa PVIOD 4. Prikazane su *Kaplan-Meier* krive koje pokazuju preživljavanja bolesnika bez recidiva AF nakon katerske ablacije PV kada se podele u dve grupe: sa dijametrom LP ≤ 41 mm i dijametrom LP > 41 mm, long-rank = 13.808, $p < 0.001$; sa LVEF $\leq 50\%$ i LVEF $> 50\%$, long-rank 9.048, $p = 0.003$; sa CHA₂DS₂-VASc skorom 0-1 i CHA₂DS₂-VASc skorom od 2-5, long-rank = 6.232, $p = 0.013$; i kada se podele u tri grupe prema tipu AF, long-rank = 9.256, $p = 0.01$.

Od 209 kateterskih ablacija, koliko je ukupno urađeno, bilo je 18 komplikacija (8.6%) koje su podeljene na 11 *minor* (5.3%) i 7 *major* značajnih komplikacija (3.3%). Kod jednog bolesnika je došlo do uplitanja katetera u horde mitralne valvule i posledične ruptуре horde koja je rešena kardiohirurškom operacijom i mitralnom valvuloplastikom. U slučaju

punkcionog potkožnog hematoma v. jugularis učinjena je vaskularna operacija. Dve srčane tamponade sanirane su perikardiocentezom, a pneumotoraks je rešen pleuralnom drenažom. Ostalih 13 komplikacija (6.2%) su izlečene medikamentno.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ova doktorska disertacija je prva u svetu definisala, evaluirala i dokazala da je *Pulmonary Vein Isolation Outcome Degree* (PVIOD) nova kvantitativna meru za uspeh RF ablacije atrijalne fibrilacije nakon višegodišnjeg praćenja bolesnika. Takođe značajan rezultat ove studije je određivanje kliničkih parametara, kao što su tip AF, dijametar LP i stepen LVEF koji predviđaju PVIOD. Dokazano je da je PVIOD 1-4 najtačnija prognoza za RF ablaciju PV. Do danas, nijedna studija nije prikazala kvantitativni način merenja uspeha RF ablacije plućnih vena. U brojnim istraživanjima za procenu efikasnosti RF ablacije PV obično je korišćena kvalitativna metoda sa dva moguća ishoda: uspešna ili neuspešna procedura (Gaita i sar., 2008, Fiala i sar., 2008, Ouyang i sar., 2010, Kagawa i sar., 2020). U radu Teunissen i sar. (2016) pokazano je da klinički uspeh (sa ili bez upotrebe antiaritmika) od 25% je povećao kumulativni uspeh kod njihovih bolesnika na 87.5% posle kateterske ablacije plućnih vena. Nekoliko istraživača je dokazalo da su tip AF, veličina LP i vrednost LVEF povezani sa uspehom RF ablacije PV, ali nikada nisu kvantifikovali ishod kateterske ablacije AF (Zhuang i ost., 2012, D' Ascenzo i ost., 2013, Kuck i ost., 2016, Wang i ost., 2016, Williams i ost., 2019, Garvanski i ost., 2019).

U našoj studiji većina bolesnika kojima je urađena RF izolacija plućnih vena bili su muškarci (79.5%), dok je žena bilo značajno manje (20.5%). Ovi rezultati su u sagasnosti sa nalazima prethodnih studija (Ouyang i sar., 2010, Teunissen i sar., 2016, Klosterman i ost., 2020) u kojima postoji predominacija muškog pola u populaciji bolesnika kojima je urađena kateterska ablacija AF.

Neposredni uspeh RF ablacije plućnih vena (99.1%) i uspeh nakon sedam godina praćenja naših bolesnika je pokazao značajne rezultate koji su u rangju rezultata najvećih svetskih centara. U našoj studiji kumulativni sedmogodišnji uspeh posle višestrukih radiofrekventnih ablacija plućnih vena sa dodatnom modifikacijom supstrata i kliničkim uspehom bio je visok 76.1%, od toga kod paroksizmalne AF odličan 84.4%, kod perzistentne AF zadovoljavajući

70.8% i kod *longstanding* perzistentne AF skroman 43.7%. Ovi nalazi su dokazali značaj kliničkog poboljšanja (14.5%) i ulogu antiaritmika kao dodatne, kombinovane strategije u lečenju AF. U literature se navode podaci da posle višestrukih kateterskih ablacija i dodatne modifikacije suspstrata (proceduralni uspeh) dugotrajna efikasnot RF ablacije je 62-79.5% kod paroksizmalne AF, 46.2-68.2% kod perzistentne AF i 39-41% kod *longstanding* perzistentne AF (Haissaguerre i ost., 1998, Ouyang i sar., 2010, Sohns i sar., 2013, Kuck i ost., 2016, Schmidt i ost., 2017).

Rezultati doktorske disertacije pokazuju da pacijenti sa dimenzijom LP ≤ 41 mm imaju značajno bolje preživljavanje bez recidiva AF, nego oni sa dijametrom LP > 41 mm. Sa povećanjem LP za 1 mm kod naših ispitanika za 20% raste šansa za svaki viši stepen PVIOD. Dobro poznati faktor rizika za nastanak AF je uvećana LP koja udružena sa elektroanatomskim remodelovanjem ima glavnu ulogu u održavanju i progresiji AF (Beukema i ost., 2005, Tang i ost., 2014, Njoku i ost., 2018, Garvanski i ost., 2019). Kompjuterski model u studiji Williams i sar. (2019) je potvrdio da je za održavanje multiplih *reentry* talasa kod AF neophodna kritična efektivna dimenzija LP > 40 mm. Meta-analiza D'Ascenzo i sar. (2013) je pokazala na 7217 bolesnika da perzistentna AF, dijametar LP > 50 mm i recidiv aritmije unutar prvog meseca posle RF ablacije PV su najsnažniji prediktori neuspeha procedure.

Naša studija je definisala *longstanding* perzistentnu AF, prema paroksizmalnoj AF kao referentnoj kategoriji, za značajnog prediktora PVIOD nakon sedam godina praćenja ispitanika. Ispitanici u našoj studiji sa *longstanding* perzistentnom AF imaju 3.5 puta veću šansu za svaki viši stepen PVIOD. U literaturi je tip atrijalne fibrilacije dobro poznat prediktor ishoda izolacije plućnih vena (Berkowitsch i sar., 2005, D' Ascenzo i ost., 2013, Kagawa i sar., 2020).

U našoj studiji PVIOD je u nezavisnom odnosu sa sistolnom funkcijom leve komore, odnosno sa smanjenjem LVEF za 1% raste šansa za 10% za svaki viši stepen PVIOD. Naši ispitanici sa LVEF $> 50\%$ imaju značajno bolje sedmogodišnje preživljavanje bez recidiva AF nakon izolacije PV u odnosu na one sa LVEF $\leq 50\%$. Prema preporukama e젝ciona frakcija leve komore $\leq 35\%$ i *longstanding* perzistentna AF su Klasa IIb indikacija za izolaciju PV (Hindriks i sar., 2020). Mnoge studije su dokazale superiornost kateterske ablacije PV u lečenju AF u odnosu na farmakološku terapiju antiaritmikima i posledično preveniranje slabljenja LVEF kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (Garvanski i sar., 2019, Chen i sar., 2019).

CHA₂DS₂-VASc skor ≥ 2 u našoj studiji je prediktor neuspješne izolacije plućnih vena. Naši ispitanici sa CHA₂DS₂-VASc skorom 0 i 1 su imali značajno bolje sedmogodišnje preživljavanje bez recidiva AF nakon izolacije PV u odnosu na one sa ostalim skorovima. Ovi rezultati su u saglasnosti sa nalazima drugih istraživača koji su dokazali da bodovi ≥ 2 za CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc skorove su imali najveću prediktivnu vrednost za rekurencu AF posle kateterske ablacije PV (Letsas i sar., 2014, Kornej i sar., 2018). Kod bolesnika sa *longstanding* perzistentnom AF je pokazano da CHA₂DS₂-VASc skor ≥ 3 i bubrežna insuficijencija su značajno udruženi sa neuspješnom izolacijom PV (Wang i sar., 2016). Poznavanjem inicijalne LVEF zajedno sa tipom AF, dijametrom LP i CHA₂DS₂-VASc skorom za svakog našeg ispitanika, možemo korišćenjem nomograma izračunati sedmogodišnju verovatnoću proceduralnog neuspeha, kao i verovatnoću proceduralnog i kliničkog neuspeha.

U našem radu bilo je samo 3.3% značajnih *major* komplikacija, što je prihvatljivo i slaže se sa rezultatima objavljenim u literature, koji se kreću od 2.5-8% u eminentnim svetskim elektrofiziološkim centrima (Magnani i sar., 2014, Chun i sar., 2017). Nije bilo smrtnih ishoda naših pacijenata povezanih sa procedurom RF ablacije, što je odličan rezultat. Prema ovim nalazima i podacima iz literature, zaključujemo da je izolacija PV bezbedna procedura za lečenje AF, koja se svakodnevno usavršava.

U lečenju pacijenata sa AF je neophodan multidisciplinarni pristup zbog čestog prisustva komorbiditeta, kao i potrebe za medikamentnom terapijom i stalnim tehnološkim usavršavanjem opreme za izolaciju PV. Definisane velikog broja prediktora neuspeha RF ablacije PV zahteva nove algoritme za izbor bolesnika koji će imati najveće koristi od kateterske ablacije AF. U aktuelnim vodičima, preporuke za izolaciju plućnih vena se donose na osnovu prisustva simptoma bolesnika, tipa AF i LVEF (Hindriks i sar., 2020). U buduće preporuke za RF ablaciju PV trebalo bih uključiti prognostičke faktore kao što su dijametar leve pretkomore, CHA₂DS₂-VASc skor, strukturna bolest srca, itd. Kako upotreba antiaritmika često dovodi do pojave ozbiljnih neželjenih efekata, kateterska ablacija AF bih se mogla češće koristiti kao terapija prvog izbora. Uprkos velikim poteškoćama, realizacija novih kliničkih skorova i vodiča za izolaciju PV treba da bude cilj u budućnosti.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Ruzica Jurcevic, Lazar Angelkov, Nebojsa Tasic, Milosav Tomovic, Dejan Kojic, Petar Otašević and Milovan Bojic. **Pulmonary Vein Isolation Outcome Degree Is a New Score for Efficacy of Atrial Fibrillation Catheter Ablation.** J Clin Med 2021; 10, 5827. <https://doi.org/10.3390/jcm10245827> IF 4.242 M21

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Procena uspeha radiofrekventne ablacije plućnih vena u lečenju bolesnika sa paroksizmalnom i perzistentnom atrijalnom fibrilacijom i određivanje prediktora recidiva aritmije nakon pet godina praćenja“ dr Ružice Jurčević, kao prvi ovakav rad u svetu u populaciji bolesnika sa RF ablacijom PV predstavlja originalni naučni doprinos sa novim kvantitativnim načinom merenja uspeha izolacije PV, odnosno uvođenjem gradacije za *Pulmonary Vein Isolation Outcome Degree* (PVIOD) od 1-4. Klasifikacija PVIOD obuhvata broj i efikasnost kateterskih ablacija plućnih vena, klinički uspeh i opciono dodatnu modifikaciju supstrata i upotrebu antiaritmika. Do sada se u studijama obično koristilo kvalitativno merenje uspeha kateterske ablacije AF sa dva moguća ishoda (uspešna ili neuspešna procedura) bez ispitivanja uticaja kliničkog uspeha koji podrazumeva značajno smanjenje učestalosti i dužine trajanja AF. Značajan doprinos ove doktorske disertacije je da PVIOD 1-4 pruža najtačniju dugoročnu prognozu za izolaciju PV koja se može odrediti sa 3 klinička parametra kao što su tip AF, dijametar LP i ejskciona frakcija leve komore: pacijenti sa *longstanding* perzistentnom AF imaju 3.5 puta veću šansu za svaki viši stepen PVIOD, sa povećanjem dijametara leve pretkomore za 1 mm, za 20% raste šansa za svaki viši stepen PVIOD, dok sa smanjenjem ejskcione frakcije leve komore za 1%, za 10% raste šansa za svaki viši stepen PVIOD. Dijametar LP > 41 mm, LVEF ≤ 50% i *longstanding* perzistenta AF su snažni prediktori sedmogodišnjeg neuspeha izolacije PV i identifikuju pacijente koji će najverovatnije doživeti recidiv AF. Veliki broj studija je dokazao da su ova 3 parametra prognostički značajna za RF ablaciju PV, ali nikada nisu pokazala ovakav kvantitativan odnos sa ishodom izolacije PV. Tip atrijalne fibrilacije, dimenzija LP i LVEF mogu se lako odrediti kliničkim pregledom i transtorakalnim ultrazvukom srca inicijalno pre izolacije PV. Nadamo

se da će PVIOD skor biti koristan ne samo u kliničkoj praksi, već će omogućiti novi pristup u prognostičkim metodama i u drugim oblastima medicinskih i bioloških nauka.

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 Ružice Jurčević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 28.03.2022.

Članovi Komisije:

Prof. dr Siniša Pavlović

Prof. dr Petar Otašević

Prof. dr Vladimir Jakovljević

Mentor:

Prof. dr Nebojša Tasić
