

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.4.2019 godine, broj 9700/3, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Poređenje kliničkih i angiografskih karakteristika bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom u Kuvajtu i Srbiji“**

kandidata dr Jadan Jebara Al Saddah-a, zaposlenog u Bolnici za kardiovaskularne bolesti “Kuwait” (Chest Disease Hospital “Kuwait”).

Mentor je Prof Dr Zorana Vasiljević a komentor Prof Dr Ljiljana Denić Marković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Goran Stanković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Branislav Stefanović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Dragan Dinčić, profesor Medicinskog fakulteta VMA

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 Dr Jadan Jebara Al Saddah-a napisana je pregledno na ukupno 84 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji je prikazano ukupno devet tabela, deset slika kao i upitnik koji je korišćen za prikupljanje podataka koji su kasnije analizirani. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku. U izradi doktorske disertacije kandidat je koristio 98 navedenih referenci.

U **uvodu** je jasno definisano šta je koronarna odnosno ishemijska bolest srca kao i njen značaj u savremenom svetu. Detaljno je objašnjen socio-ekonomski značaj, socijalno-medicinske posledice, prouzrokovanje invaliditeta i smrtnosti njenih najtežih komplikacija, akutnog koronarnog sindroma i akutnog infarkta miokarda kao i činjenicu da je koronarna bolest jedan od najvećih problema savremene medicine. Sa epidemiološke strane je objašnjeno da je sa dostizanjem vrhunca oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti sredinom prošlog veka, koronarna bolest dobila status pandemije naročito u zemljama Severne Amerike, Evrope i u Australiji. Takođe je objašnjena distribucija oboljevanja pacijenata u Srbiji po tipu pola i geografske rasprostranjenosti, tipova infarkta miokarda kao i ukunog mortaliteta. Obzirom na samu radnu hipotezu istraživanja uporedo je objašnjena i priroda koronarne bolesti u Kuvajtu prema podacima Registra za akutni koronarni sindrom Kuvajta, kao i distribucija tipova akutnog koronarnog sindroma i riziko.faktore u ovoj populaciji. Sa anatomskog aspekta objašnjena je anatomija koronarnih arterija i njeni tipovi kao i histopatologija u posebnom delu.

Sa etiološkog aspekta nastanka koronarne bolesti detaljno je objašnjena ateroskleroza kao i faktori rizika koji do nje dovode, uključujući one genetske odnosno nepromenljive (pozitivna porodična anamneza, pol i godine), bolesti odnosno promenljive faktore (hipertenzija, hiperlipidemija hiperkoaguabilnost krvi, homocistinemija, postojanje ranijih vaskularnih događaja, dijabetes mellitus, gojaznost, depresija) kao i takođe promenljive faktore u vidu životnih navika (pušenje, smanjena fizička aktivnost, stres).

Kao glavni nezavisni faktori rizika za pojavu koronarne bolesti i akutnog koronarnog sindroma obeleženi su: pušenje duvana, povišen krvni pritisak, povećani serumski (ukupni i LDL) holesterol, nizak HDL holesterol, dijabetes melitus, muškarci starosti > 55 godina i žene posle menopauze i starosti > 65 godina, starije životno doba; kao predisponirajući faktori rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma obeležni su: gojaznost, abdominalna gojaznost, mala fizička aktivnost, sedentarni način života, pozitivna porodična anamneza za ishemijsku bolest srca u ranijem životnom dobu (< 55 kod muškaraca ; < 65 godina kod žena), etničke karakteristike, psihosocijalni faktori; in na kraju kao uslovni faktori rizika za nastanak ovog oboljenja: povišeni trigliceridi, povišene male LDL čestice, povišen homocistein, povišen lipoprotein Lp (a), povišen fibrinogen, povišeni inflamatorni markeri (C-reaktivni protein).

U delu koji se odnosi na etiopatogenezu akutnog koronarnog sindroma objašnjena je patogeneza ateroskleroze kao odgovora na oštećenje endotela, njenoj evoluciji i patoanatomskim supstratima i objašnjenje je dopunjeno slikama. Objašnjenje patofiziologije nastanka akutnog koronarnog sindroma zasnovano je na karakteristikama koronarne cirkulacije i određenim hemodinamskim i regulatornim osobenostima po kojima se ona razlikuje od periferne cirkulacije te su detaljno objašnjena tri glavna faktora koji utiču na protok krvi kroz miokard.

U najvažnijem delu uvoda opisana je podela ishemijske bolesti srca na hronični oblik odnosno stabilnu anginu pektoris kao i akutni oblik u vidu akutnog koronarnog sindroma (AKS) koji se dalje prema elektokardiografskim karakteristikama deli na AKS sa elevacijom ST segmenta i na AKS bez elevacije ST segmenta.

U definiciji i podeli akutnog koronarnog sindroma kao najznačajnije komplikacije bolesti objašnjena je patofiziologija, kliničke prezentacije bolesti kao i laboratorijske, eho- i elektrokardiografske karakteristike koje razlikuju akutni koronarni sindrom bez S-T elevacije u odnosu na onaj sa S-T elevacijom. Na osnovu ovih prezentacija kao i scoring sistema objašnjeni su modaliteti lečenja oba oblika akutnog koronarnog sindroma u vidu konzervativnog pristupa, urgentnog invazivnog pristupa kao i ranog invazivnog pristupa. Uz to su detaljno objašnjene i komplikacije svih vidova tretmana.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od poređenja kliničkih i demografskih karakteristika muškaraca i žena sa akutnim koronarnim sindromom u Kuvajtu i Srbiji, sagledavanja i poređenja faktora rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma u populaciji Kuvajta i Srbije a takođe kao cilj rada navedeno je i poređenje koronarno-angiografskih nalaza obolelih prema broju obolelih krvnih sudova i stepenu stenoze.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je ispitivanje obavljeno kao prospektivna studija praćenja pacijenata koji su tretirani zbog svih oblika akutnog koronarnog sindroma i koji su uključivani u studiju u jedinici intenzivne kardiološke nege, neposredno po prijemu, gde je započeto njihovo lečenje a nastavak lečenja obavljao se na odeljenjima Bolnice za kardiovaskularne bolesti "Kuwait" (Chest Disease Hospital "Kuwait") kao i u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije (KCS). Ovom prospektivnom opservacionom studijom je obuhvaćeno 280 pacijenata koji su tokom jednogodišnjeg praćenja hospitalizovani zbog akutnog koronarnog sinroma u Bolnici za kardiovaskularne bolesti "Kuwait" (Chest Diseases Hospital "Kuwait") kao i 399 pacijenata koji su zbog istog patološkog stanja tokom

jednogodišnjeg praćenja hospitalizovani i lečeni u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije (KCS). Sami kriterijumi za uključivanje u studiju su kriterijumi za dijagnozu akutnog koronarnog sindroma prema preporukama European society of cardiology (ESC): anginozni bol, elektrokardiografske promene i nivo kardiospecifičnih enzima. Kod svih ispitanika praćeni su dostupni demografski, anamnestički, klinički, laboratorijski, dijagnostički, intrahospitalni parametri kao i parametri i ishod nakon razvoja akutnog koronarnog sindroma. Svi podaci su prikupljeni na osnovu prethodno dizajniranog upitnika. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključivanja u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Rezultati su originalni i realno prikazani, jasni za interpretaciju i sveobuhvatni.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. Stil pisanja diskusije je u skladu sa spskim jzikom, jasan, precizan i razumljiv. .

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Sami zaključci se temelje i izvedeni su iz dobijenih rezultata istraživanja.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 98 referenci. Literatura je data pregledno, savremena i prikazana je kroz relevantne bibliografske jedinice u odnosu na ispitivanu tematiku.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Tokom jednogodišnjeg perioda ukupno je bilo hospitalizovano 280 pacijenata u Bolnici za kardiovaskularne bolesti “Kuwait” (Chest Diseases Hospital “Kuwait”) kao i 399 pacijenata u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije (KCS), zbog akutnog koronarnog sindroma. Poređenje između grupa je vršeno uz pomoć Student t-testa ili Man-Whitney U testa.

U narednom delu teksta su opisani parametri koji su pokazali statistički značajnu razliku između dve grupe nakon obrade rezultata. Analizom demografskih karaktristika se došlo do zaključka da su pacijenti iz srpske populacije bili stariji, dominantno muškog pola gde su kao faktori rizika preovladavali hipertenzija i pušenje dok su pacijenti iz kuvajtske populacije bili gojazniji (stastički značajno viši indeks telesne mase) i češće su bili dijabetičari. Takođe ako se u obzir uzmu kliničke karakteristike i laboratorijske vrednosti pacijenata na prijemu, 4 dolazi se do rezultata da su pacijent iz srpske populacije su imali veći procenat STEMI

infarkta, veći procenat Killip IV klase prezentacije na prijemu, niži nivo hemoglobina a viši nivo kreatinina, kreatin kinaze kao i troponina I na prijemu. Pacijenti iz kuvajtske populacije su češće imali NSTEMI kao uzrok akutnog koronarnog sindroma Killip III klasu prilikom inicijalne prezentacije i viši nivo glukoze. U srpskoj populaciji pacijenti su češće imali dvosudovnu bolest, primarnu perkutanu koronarnu intervenciju, intrahospitalno srčano popuštanje, in-stent trombozu kao i kontrastom indukovanu nefropatiju. Kuvajtska populacija pacijenata je češće imala jednosudovnu i trosudovnu bolest, od modaliteta tretmana preovladavala je hirurška revaskularizacija miokarda. Univarijantna analiza za 30-dnevni mortalitet i 30-dnevni prijem zbog nove epizode akutnog koronarnog sindroma u dve podgrupe pacijenata (“kuvajtskoj” i “srpskoj”) kao i za nezavisne faktore 30-dnevnog mortaliteta je urađena separatno. U univarijantni regresioni model su uključene sledeće varijable: osnovne kliničke karakteristike, klinička prezentacija, laboratorijske vrednosti, lekove koje je pacijent uzimao na prijemu i koje je dobio na otpustu, nalaz koronarografije, vrsta tretmana i intrahospitalna dešavanja. Multivarijantna analiza (logistička regresiona analiza) je urađena za iste ishode sa istim inkluzionim varijablama kao i za univarijantnu analizu. Rezultati su prikazani kao “odds ratio – odnos šansi ” (OR) i 95% interval poverenja (CI – confidence interval). Nezavisni faktori 30-dnevnog mortaliteta u Kuvajtskoj populaciji bili su diabetes mellitus, hronična bubrežna slabost, STEMI infarkt, Killip IV klasa na prijemu, uzimanje insulina za glikoregulaciju kod dijabetičara, trosudovna koronarna bolest, stenoza glavnog stabla, izvođenje hirurške revaskularizacije miokarda, intrahospitalno srčano popuštanje, in-stent tromboza, komplikacije sa vaskularnim pristupom i pojava reinfarkta. Kao nezavisni faktori iz multivarijantne analize za 30-dnevni mortalitet u srpskoj grupi pacijenata izdvojili su se diabetes mellitus, hronična bubrežna slabost (STEMI infarkt , Killip III I IV klasa na prijemu, trosudovna koronarna bolest, stenoza glavnog stabla, hirurška revaskularizacija miokarda, ventrikularna tahikardija/fibrilacija, komplikacije sa vaskularnim pristupom i pojava reinfarkta. U kategoriji poređenja dve populacije pacijenata u smislu mortaliteta i u toku prvih 30 dana srpska grupa pacijenata je bila starija i imala je češće od faktora rizika na prijemu hipertenziju, nižu vrednost hemoglobina na prijemu, viši nivo kreatin kinaze i češću dvosudovnu bolest na koronarografiji dok je kuvajtska grupa pacijenata bila gojaznija i imala je više dijabetičara.

Obzirom da ishemijska bolest srca, predstavlja vodeći uzok morbiditeta i mortaliteta u svetu ova disertacija je obradila jedan od najznačajnijih problema savremene medicine. Ovu 5  
disertaciju potvrđuju i mnogobrojne druge baze podataka, o opterećenju pojedinim bolestima i

u svima njima je ishemijska bolest na prvom mestu. Tako, u Evropi, ali i lokalno u Srbiji, ishemijska bolest srca čini oko 25% svih bolesti, uopšte. Slični rezultati su dobijeni i analizom populacije u Kuvajtu gde su kardiovaskularne bolesti odgovorne za 40% svih smrtnih ishoda od kojih je na prvom mestu ishemijska bolest srca, koja je odgovorna za 28% svih smrtnih slučajeva. Prema Grejs registru, NSTEMI predstavlja lidera u intrahospitalnoj smrtnosti, kao i u šest meseci od inicijalnog tretmana. Nažalost, kod čak 62% muškaraca i 46% žena, akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom je prva manifestacija koronarne bolesti. Posebno mesto u lečenju ovih pacijenata pripada reperfuzionoju terapiji naročito ukoliko se primeni u prvih 12 časova i kada se sprečava dalja progresija miokardne nekroze. Svrha ove studije je bila da se komparacijom kliničkih i demografskih karakteristika, uz sagledavanje faktora rizika i poređenja nalaza koronarnog angiograma pokaze da li postoje razlike u prezentaciji AKS u Kuvajtu i Srbiji kao i kliničkim karakteristikama ili rasprostranjenosti riziko-faktora. Pacijenti iz tretirane grupe u Srbiji bili su stariji od pacijenata iz Kuvajta za prosečno četiri godine što je u skladu sa očekivanim životnim vekom koji je u srpskoj populaciji veći. Pored toga pacijenti iz srpske populacije su dominantno bili muškog pola i sa statistički značajnim većim bojem pušača. Sa druge strane pacijenti iz kuvajtske populacije su bili gojazniji sa stastički značajnim višim indeksom telesne mase (BMI). Uz to, pacijenti iz Kuvajtske grupe su imali veću zastupljenost šećerne bolesti. Ovo ide u prilog poslednjim studijama koje ukazuju na značajno povećanje prevalence dijabetesne bolesti u zemljama Bliskog Istoka. Navedeni podaci su dobijeni uvidima u nacionalne registre i vodiče dobre kliničke prakse. STEMI je bio vodeći u nastanku akutnog koronarnog sindroma u srpskoj populaciji 50% naspram 23% što je u korelaciji sa prethodno objavljenim epidemiološkim spitivanjima gde je STEMI bio vodeći uzrok akutnog koronarnog sindroma u srpskoj populaciji. Što se tiče koronarografskog nalaza, načina tretmana kao i intrahospitalnih događaja takođe postoje razlike u dve komparativne grupe. Veća učestalost PCI procedura u srpskoj populaciji u direktnoj je vezi sa tipom akutnog koronarnog sindroma, odnosno većim procentom STEMI u odnosu na kuvajtske pacijente (50%: 23%) Međutim i pored češće primenjivane PCI procedure srpski pacijenti su u većem procentu imali intrahospitalnu ventrikularnu tahikardiju ili fibrilaciju, intrahospitalno srčano popuštanje, kao i in-stent trombozu i kontrastom indukovanu nefropatiju koja se može objasniti sa jedne strane većim procentom angiografskog ispitivanja ali i verovatno različitim vrstama kontrasta koji se koriste prilikom angiografije. Kuvajtska popluacija pacijenata je češće imala jednosudovnu i trosudovnu bolest te su stoga češće imali i hiruršku revaskularizaciju miokarda. Veći procenat pacijenata koji se tretirao aortokoronarnim bajpasom se objašnjava većim procentom pacijenata koji imaju šećernu

bolest i kod kojih je nalaz na koronarografiji često veoma opsežan i ti pacijenti su pre kandidati za hiruršku revaskularizaciju nego interventnu koronarnu proceduru. Uni- i multivarijantnom analizom 30-dnevnog mortaliteta kao nezavisni prediktori u kuvajtskoj grupi su se izdvojili sledeći faktori: diabetes mellitus, STEMI infarkt, Killip IV klasa na prijemu, uzimanje insulina za glikoregulaciju kod dijabetičara, trosudovna koronarna bolest, stenoza glavnog stabla, izvođenje hirurške revaskularizacije miokarda, intrahospitalno srčano popuštanje i pojava reinfarkta. Istom analizom za 30-dnevni mortalitet u srpskoj grupi pacijenata kao nezavisni faktori izdvojeni su: diabetes mellitus, hronična bubrežna slabost, STEMI infarkt, Killip III I IV klasa na prijemu, trosudovna koronarna bolest, stenoza glavnog stabla, hirurška revaskularizacije miokarda, ventrikularna tahikardija/fibrilacija i pojava reinfarkta.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

**Jadan Al Saddah**, Mohammad Al Mutairi, Ljiljana Markovic Denic; Remya Pushparajan Subha, Milika Asanin, Zorana Vasiljevic. **Gender Differences in ischemic heart disease among middle eastern population.** Vojnosanitetski pregled (2019); Online First March, 2019. 10.2298/VSP 190129031A

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Poređenje kliničkih i angiografskih karakteristika bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom u Kuvajtu i Srbiji“ kandidata dr Dr Jadan Jebara Al Saddaha, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju koronarne bolesti kao jednog od najvećih medicinskih i socioekonomskih problema današnjice. Takođe uporednom analizom i poređenjem pacijenata iz dve zemlje koje su u rangju ekonomskog razvoja u smislu bruto-domaćeg proizvoda kao i BDP-a potpuno različite. Stoga se dolazi do zaključka da u fazi ekonomske tranzicije različiti faktori rizika ali i socio-ekonomski faktori mogu uticati na razvoj kardiovaskularnih oboljenja.

Studijom je dokazano da postoje razlike u kliničkim i demografskim karakteristikama osoba sa akutnim koronarnim sindromom u Kuvajtu i Srbiji kao i da u istim populacijama postoje razlike u učestalosti pojedinih faktora rizika. Razlike u prezentaciji kliničkog oblika akutnog

koronarnog sindroma su govorile u prilog statistički značajno većem broju STEMI kod populacije u Srbiji a NSTEMI kod populacije u Kuvajtu.

Disertacija nam je dala objašnjenja koja nam pomažu u svakodnevnom tretmanu ovog oboljenja te smo došli do zaključka da revaskularizacione procedure miokarda (fibrinolitičke ili mehaničke) za pacijente sa kliničkom manifestacijom STEMI u toku prvih 12h od početka simptoma, naročito sa perzistentnom ST-elevacijom ili novonastalim blokom grane trebaju biti preduzete što ranije ukoliko nema ograničenja u cilju boljeg ranog preživljavanja ovih pacijenata, tako da svi pacijenti sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom treba da budu podvrgnuti reperfuzionoju terapiji, pre svega pPCI, bez obzira na životnu dob, ali uvažavajući kriterijume koji isključuju istu u ustanovama koje su opremljene adekvatnom opremom i kadrom i u skladu sa važećim vodičima dobre kliničke prakse, a korekciju terapije treba sprovoditi u odnosu na životnu dob, kliničko stanje i laboratorijske parametre. Kod pacijenta sa NSTEMI pored optimalnog medikamentoznog tretmana odluku o invazivnim procedurama revaskularizacije treba doneti shodno kliničkom, elektrokardiografskom nalazu, laboratorijskim markerima kao i scoring sistemima te da se kod njih se ne preporučuje fibrinolitička terapija (tromboliza) jer prema aktuelnim studijama nosi veći mortalitet od placebo grupe.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani i formulisani i omogućili su donošenje konkretnih zaključaka. Same radne hipoteze su bile logične, jasno definisane i imale su naučno opravdanje. U studiji je precizno definisan način izbora i veličina uzorka. Naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Izabrane metode su bile adekvatne i omogućile su dobijanje aktuelnih i kvalitetnih naučnih rezultata. Primenjene mere statističke obrade su primerene, svrsishodne i adekvatne.

Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci. Rezultati jasno prikazuju prethodno tekstualno objašnjene elemente, proizilaze iz primenjene metodologije uz korišćenje savremenih statističkih metoda. Može se zaključiti da su rezultati jasno prikazani, naučno značajni i da potpuno razumljivo oslikavaju istraživanu problematiku.

U diskusiji kandidat je argumentovano i kritički analizirao rezultate i uporedio ih sa rezultatima drugih autora iz relevantne savremene literature. Sami komentari i tumačenja 8 rezultata su logični te je kandidat sistematično diskutovao i jasno tumačio sopstvene rezultate



uz izvođenje medicinski zasnovanih zaključaka. U diskusiji nisu utvrđene nelogičnosti. Na osnovu navedenih zaključaka evidentno je da su postignuti ciljevi istraživanja i potvrđene radne hipoteze. Zaključci istraživanja su primenjivi kako u naučnom tako i u stručnom pogledu. Literatura je data pregledno i prikazana je kroz relevantne bibliografske jedinice u odnosu na ispitivanu tematiku.

Na osnovu svega navedenog doktorska disertacija je po mišljenju Komisije napisana u skladu sa obrazloženjem kandidata navedenim u prijavi teme. Rad je napisan koncizno i razumljivo i rezultat je samostalnog istraživanja kandidata. Detaljnim uvidom Komisija nije uočila nedostatke koji bi eventualno uticali na rezultate istraživanja i umanjili vrednost doktorske disertacije.

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 Jadan Jebara Al Saddah-a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.05.2019.godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Goran Stanković

---

Prof. dr Branislav Stefanović

---

Prof Dr Dragan Dinčić

---

Mentor:

Prof dr Zorana Vasiljević

---

Komentor:

Prof Dr Ljiljana Marković - Denić

---