

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Prognostički značaj elektromehaničke funkcije leve pretkomore za pojavu rekurentne atrijalne fibrilacije lečene radiofrekventnom terapijom“

kandidata dr Dijane Đikić, zaposlene u KBC Priština, sa radnim angažovanjem u Klinici za Kardiologiju Kliničnog Centra Srbije. Mentor je Prof.dr Dragan Simić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Siniš Pavlović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof.dr Arsen Ristić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vladan Perić, profesor Medicinskog fakulteta u Kosovskoj Mitrovici

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 Dijane Đikić napisana je na ukupno 108 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, ispitanici i metode rada, rezultati, diskusija, zaključci, literatura, U disertaciji se nalazi ukupno 15 tabela, 60 grafikona i četiri slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je napisano o atrijalnoj fibrilaciji, njenoj učestalosti, uzrocima i posledicama. Opisano je strukturno i električno remodelovanje leve pretkomore i kliničkim konsekvencama. Na adekvatan način je opisana mogućnost neinvazivne procene strukturnog i električnog remodelovanja leve pretkomore i mogućnosti da se predvidi prognoza lečenja atrijalne fibrilacije radiofrekventnom ablacijom. Prikazan je značaj ehokardiografije u merenju leve pretkomore kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i novoj tehnici merenja

ukupnog vremena aktivacije I provođenja kroz levu pretkomoru koristeći ehokardiografsku metodu pulsni tkivni Dolper.

Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za uspehe lečenja atrijalne fibrilacije radiofrekventnom ablacijom i mogućnosti preproceduralnog identifikovanja pacijenata koji su u opasnosti od javljanja recidiva.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja povezanost između mehaničke i električne funkcije leve pretkomore, procenjene ehokardiografski i ponovnog javljanja atrijalne fibrilacije, nakon lečenja radiofrekventnom izolacijom plućnih vena. Kao cilj rada je postavljeno da se proceni ehokardiografski da li dolazi do reverzije strukturnog i električnog remodelovanja leve pretkomore godinu dana nakon lečenja atrijalne fibrilacije radiofrekventnom ablacijom.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o ehokardiografskoj studiji koja je sprovedena u Klinici za Kardiologiju KCS. Detaljno su opisani kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Samo pacijenti koji su u sinusnom ritmu preproceduralno i postproceduralno su bili uključeni u analizu. Atrijalna fibrilacija je smatrana paroksizmalnom ako se sve episode spontano prekidaju nakon manje od 7 dana, a kao perzistentna ako epizode traju duže od 7 dana ili zahtevaju kardioverziju u sinusni ritam. Pacijenti sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom su uključeni u studiju ako je pre procedure došlo do spontane konverzije u sinusni ritam ili je rađena prethodna elektrokonverzija, najmanje dve nedelje pre procedure, da bi se izbegao potencijalni uticaj postkonverzacione hibernacije miokarda leve pretkomore.

Nakon ablacije bolesnici su hospitalizovani najmanje 24 sata, rađen je svima Holter EKG monitoring pre otpusta radi dijagnostikovanje eventualnih paroksizama atrijalne fibrilacije, antikoagulantna terapija je nastavljena najmanje još mesec dana. Nakon mesec dana, tri meseca i šest meseci je rađen klinički pregled, EKG, i Holter monitoring, radi dijagnostike ponovnih paroksizama atrijalne fibrilacije, a nakon mesec dana, tri i šest meseci detaljen, gore opisani transtoraksni ehokardiografski pregled.

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 107 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U ovoj studiji, uradili smo analizu mehaničke i električne funkcije levei desne pretkomore kod simptomatskih pacijenata sa paroxizmalnom atrijalnom fibrilacijom. Koristili smo konvencionalne metode transtoraksnog ehokardiografskog pregeda i pulsni tkivni dopler. Tokom perioda praćenja od više od godinu dana pokazali smo da pacijenti sa preproceduralnom disfunkcijom leve pretkomore imaju lošiju prognozu nakon lečenja radiofrekventnom ablacijom. Stepem pojave rekurentne atrijalne fibrilacije, nakon lečenja radiofrekventnom ablacijom je značajno veći kod bolesnika sa narušenim parametrima mehaničke i električne funkcije leve pretkomore, procenjene ehokardiografski, preproceduralno. Pokazali smo da se kod bolesnika kojima se nakon lečenja radiofrekventnom ablacijom nije javio recidiv u periodu od godinu dana postoji reverzija morfološkog remodelovanja leve i desne pretkomore. U ovoj studiji smo ehokardiografski tkivnim pulsni Dopplerom preproceduralno identifikovali grupu bolesnika sa većom šansom za pojavu recidiva atrijalne fibrilacije nakon lečenja radiofrekventnom ablacijom. Neki parametri mehaničke i električne funkcije leve pretkomore procenjeni konvencionalnom transtoraksnom ehokardiografijom i pulsni tkivni Dopplerom odvajaju pacijente koji ne mogu da održavaju sinusni ritam nakon radiofrekventne kateter ablacije od onih kojima se nakon procedure održava stabilan sinusni ritam.

Anteroposteriorni, mediolateralni dijametar leve pretkomore, površina leve pretkomore, volumen leve pretkomore i indexirani volumen leve pretkomore u sve tri faze srčanog ciklusa prediktori pojave rekurentne atrijalne fibrilacije nakon lečenja RF ablacijom. Totalna I aktivna frakcija leve pretkomore su prediktori pojave ciljnog događaja. Vreme provođenja impulsa na lateralnom mitralnom I lateralnom trikuspidnom anulusu, vreme provođenja impulsa između dve pretkomore I unutar leve pretkomore, kao I broj mesečnih paroxizama atrijalne fibrilacije su univarijantni pradiktori pojave atrijalne fibrilacije. U multipli logistički regresioni model uključene su varijable koje su bile značajne u univarijantnim logističkim regresionim modelima, kao i varijabla starost, pri čemu su isključene varijable koje su korelisane. U konačnom multiplom logističkom regresionom modelu statistički značajni prediktori su pol i međipretkomorsko provođenja impulsa. Muški pol i veće vrednosti međupretkomorskog kašnjenja impulsa su factor rizika za nastupanje kasnog recidiva.

Tačke razdvajanja bolesnika za korišćene ehokardiografske parametre mehaničke i električne funkcije leve pretkomore i neke kliničke karakteristike su utvrđene na osnovu konstrukcije ROC kriva za date varijable. Prognostički značaj ispitivanih varijabli je vršen ispitivanjem površine ispod krive dobijene ROC analizom. Za svaku ispitivanu varijablu je pojedinačno izračunavana senzitivnost i specifičnost u predviđanju pojave rekurentne atrijalne fibrilacije, nakon lečenja radiofrekventnom ablacijom. Krive za period bez pojave ciljnog događaja (rekurentna atrijalna fibrilacija, nakon lečenja RF ablacijom konstruisane su korišćenjem Kaplan Meier ove metode, a statistička značajnost je određivana Longrank metodom.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Pokazali smo evoluciju promene morfoloških parametara leve pretkomore, kod bolesnika bez pojave recidiva aritmije. Studije su pokazale značajno povećanje dimenzije leve pretkomore, smanjenje kontraktilne funkcije i povećanje pritiska punjenja kod bolesnika sa lone paroxizmalnom atrijalnom fibrilacijom. Površina leve pretkomore se u našem ispitivanju nije razlikovala u odnosu na pojavu recidiva u svim fazama srčanog ciklusa. Samo maksimalna površina leve pretkomore je bila manja kod bolesnika bez pojave recidiva. Reant P et all. nisu pokazali signifikantne promene parametara mehaničke funkcije leve pretkomore kod bolesnika sa izolovanom atrijalnom fibrilacijom, kod pacijenata sa hroničnom atrijalnom fibrilacijom pokazali su da se nakon lečenja radiofrekventnom ablacijom aktivna frakcija pražnjenja leve pretkomore značajno popravlja, što dovodi do značajnog doprinosa leve pretkomore komorskom punjenju i popravljanju mehaničke funkcije leve pretkomore. Površina leve pretkomore je bila 40% veća kod bolesnika sa paroxizmalnom i 80% sa hroničnom atrijalnom fibrilacijom. Nasa studija je pokazala značajno popravljjanje ukupne i aktivna frakcije pražnjenja kod bolesnika kojima se tokom perioda praćenja nije javio recidiv. Druge skorašnje studije su pokazale da sistolna i dijastolna funkcija leve pretkomore predviđa održavanje sinusnog ritma nakon terapije kateter ablacijom u globalnoj populaciji pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Pokazano je da je totalna frakcija pražnjenja leve pretkomore, koja se dešava tokom komorske faze ejekcije (funkcija rezervoara) značajno niža kod bolesnika sa pojavom recidiva atrijalne fibrilacije. Na funkciju rezervoara leve pretkomore utiču pretkomorska relaksacija i krutost srčanih zidova. Podaci prethodne studije se slažu sa našim istraživanjem, koje je pokazalo da funkcija rezervoara leve pretkomore izražena kao ukupna frakcija pražnjenja leve pretkomore je bila značajno niža preproceduralno kod bolesnika sa recidivom. Funkcija rezervoara leve pretkomore se progresivno i značajno popravlja kod bolesnika bez pojave recidiva.

U ovoj studiji jedini nezavisni predictor recidiva atrijalne fibrilacije nakon blanking perioda je vreme provođenja impulsa između dve pretkomore. Pacijenti sa rekurentnom atrijalnom fibrilacijom su imali povećane preproceduralne volumene leve pretkomore u svim fazama srčanog ciklusa, tokom praćenja dolazi do značajnog smanjenja vremena provođenja kroz levu pretkomoru I između dve pretkomore kod bolesnika bez recidiva, dok ovi parametri pokazuju nesigntantne promene tokom perioda praćenja kod bolesnika kojima se javio recidiv aritmije tokom perioda praćenja. Vreme provođenja impulsa kroz desnu pretkomoru se nije značajno razlikovalo preproceduralno, a tokom vremena se kod bolesnika bez recidiva značajno smanjilo. Ovi rezultati su slični rezultatima studije koja je ispitivala prediktore pojave recidiva atrijalne fibrilacije nakon lečenja crioablacijom. Razlika u odnosu na ovu studiju je vreme provođenja kroz desnu pretkomoru, koje se nije razlikovalo preproceduralno u odnosu na pojavu recidiva i tokom praćenja.

Našom studijom smo pokazali da jednostavnom i lako dostupnom metodom, kao što je ehokardiografija može se identifikovati grupa bolesnika koji su u riziku od ponovne pojave aritmije nakon lečenja radiofrekventnom ablacijom, što može biti od značaja za postavljanje indikacije za ovo lečenje i praćenje ovih bolesnika.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Dijana Đikić, Nebojša Mujović, Vojislav Giga, Milan Marinković, Goran Trajković, Snežana Lazić, Vedrana Pavlović, Vladan Perić, Dragan Simić. **Interatrial conduction time is early marker of disturbed impulse propagation in adults with slightly elevated Blood pressure.** *Vojno sanitetski pregled DOI 10.2298/VSP180417101D.*

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija

„Prognostički značaj elektromehaničke funkcije leve pretkomore za pojavu atrijalne fibrilacije, lečen eradiofrekventnom terapijom” dr Dijane Đikić predstavlja originalni naučni doprinos.

Prikazala je da jednostavnom i lako dostupnom metodom, kao što je ehokardiografija se može otkriti koji su bolesnici na riziku od ponovne pojave aritmije nakon lečenja radiofrekventnom ablacijom, što može biti od značaja za postavljanje indikacije za lečenje i praćenje ovih bolesnika.

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 Dijane Đikić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 29.06.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Siniša Pavlović

Prof. Dr Arsen Ristić

Prof.dr Vladan Perić

Mentor:

Prof.dr Dragan Simić
