

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28. 02. 2019. godine, broj 9700/02, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uporedna analiza efikasnosti protokola kardioplegije u prevenciji oštećenja srčanog mišića tokom koronarne hirurgije“

kandidata Mr Sci Med dr Dragana Cvetkovića, zaposlenog na Klinici za kardiohirurgiju KCS u Beogradu. Mentor je Prof. Dr Arsen Ristić, a komentor Prof. dr Dejan Oprić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragutin Savić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. Siniša Pavlović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Biljana Miličić, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

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 Dragana Cvetkovića napisana je na ukupno 127 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 28 tabela i 38 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je prvobitno učinjen istorijski pregled razvoja različitih metoda zaštite srčanog mišića tokom kardiohirurških operacija. Nakon toga je opisana fiziologija metabolizma srčanog mišića: nutritivni koronarni protok krvi i faktori koji utiču na potrošnju kiseonika u miokardu sa posebnim osvrtom na potrošnju kiseonika u srčanom mišiću u zavisnosti od režima njegovog rada i temperature.

Potom je detaljno opisana etiologija kumulativnog perioperativnog oštećenja miokarda uzrokovanog mehaničkim, farmakološkim, toksičnim i ishemijskim faktorima tokom kardiohirurških procedura. Poseban osvrt je učinjen na patofiziološki mehanizam ishemijsko-reperfusionog oštećenja srčanog mišića kao dominantog uzroka oštećenja srca u kardiohirurgiji. Oštećenje miokarda je opisano kao ireverzibilno oštećenje (infarkt miokarda) ili kao reverzibilna kontraktilna disfunkcija miokarda sa posebnim objašnjenjem etioteta „ošamućen“-og miokarda. Potom su definisani indikatori perioperativnog oštećenja miokarda, odnosno kriterijumi za dijagnostiku infarkta miokarda nakon operacije aortokoronarnog bajpasa: klinički pokazatelji, biomarkeri nekroze miokarda, elektrokardiografske promene i imidžing tehnike u dijagnostici vijabilnosti miokarda. U daljem tekstu uvoda u potpunosti su opisane metode protekcije miokarda koje se koriste u savremenoj kardiohirurškoj praksi sa naglaskom na tehniku hipotermnog kardioplegičnog srčanog zastoja kao primarnu metodu intraoperativne protekcije od ishemijskog oštećenja srčanog mišića u doba moderne kardiohirurgije. Kardioplegija je adekvatno prikazana u smislu podele kardioplegičnih rastvora prema sastavu, mehanizmu delovanja, temperaturi i načinu aplikacije. Na kraju je opisan *Custodiol* kao intracelularna, hiperpolarizirajuća i kristaloidna kardioplegija sa preciznom analizom dejstava pojedinih njenih sastojaka, koji joj omogućavaju prednost nad ostalim vrstama kardioplegije, naročito kod minimalno invazivnih i tehnički složenih kardiohirurških procedura.

Ciljevi rada su precizno definisani. Poređenje su efikasnost i bezbednost dve intraoperativne strategije miokardne protekcije, modifikovan „*St. Thomas M*“ vs „*Custodiol*“ kardioplegični rastvor, merenjem i praćenjem intraoperativnih i postoperativnih kliničkih, biohemijskih i ehokardiografskih parametara miokardne protekcije. Takođe, ispitivan je uticaj tipa korišćene kardioplegije za protekciju miokarda, na ishod lečenja praćenjem mortaliteta (intrahospitalnog i nakon 30 dana), kao i parametra morbiditeta (dužina boravka u JIL-a, dužina hospitalizacije, trajanje mehaničke ventilacije, duboke sternalne infekcije i sepsa, reoperacije, šlog, akutno oštećenje bubrega).

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj, interventnoj, randomiziranoj studiji koja je sprovedena u Klinici za kardiohirurgiju KCS-e. Studija je sprovedena u skladu sa etičkim principima sadržanim u *Helsinškoj deklaraciji* o pravima bolesnika, odnosno sprovedena je po principima dobre kliničke prakse. Takođe, studija je odobrena od strane Etičkih komiteta Kliničkog centra Srbije i Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju.

Jasno su definisani kriterijumi za uključenje pacijenata u studiju, kao i kriterijumi za isključenje ispitanika iz studije. U toku prospektivne četveromesečne studije, 110 uzastopnih odraslih pacijenata podvrgnutih primarnoj, izolovanoj, elektivnoj operaciji aortokoronarnog bajpas su randomizirani na osnovu primenjene kardioplegije u *Custodiol* grupu (n=54) i modifikovanu *St.Thomas* grupu (n=50), a šest pacijenata je isključeno iz studije nakon randomizacije. Miokardna protekcija je postignuta davanjem antegradne, hladne kristaloidne kardioplegije jednim od rastvora, a procenjena je praćenjem intraoperativnih i postoperativnih parametara miokardne protekcije. Primarni ishodi su podrazumevali vrednosti kardiospecifičnih enzima u krvi 6h i 24h nakon operacije, kao i ehokardiografske promene u ejskcionoj frakciji srca 24h nakon operacije. Sekundarni ishodi su obuhvatili intrahospitalni i rani mortalitet unutar 30 dana nakon operacije, kao i postoperativni morbiditet unutar 48h tokom boravka u jedinici intenzivnog lečenja (učestalost infarkta miokarda, atrijalne fibrilacije i inotropne potpore; trajanje mehaničke potpore ventilacije; reoperacija; akutno oštećenje bubrežne funkcije; duboka infekcija rane na sternumu; dužina boravka u Jedinici intenzivnog lečenja i dužina hospitalizacije.)

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 217 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Kliničko ispitivanje je obuhvatilo 104 bolesnika: kod 54 ispitanika je korišćen *Custodiol*, a kod 50 bolesnika modifikovana *St. Thomas* kardioplegija za protekciju miokarda. Pacijenti u obe grupe su bili homogeni u odnosu na preoperativne demografske i antropometrijske karakteristike, kao i prema prisutnosti faktora rizika i ne-srčanog/srčanog komorbiditeta. Dve trećine bolesnika u obe grupe su bili muškarci, sa srednjom starošću oko 65 godina. Hipertenzija je bila dominantni faktor rizika prisutan kod preko 75% bolesnika, a šećerna bolest je bila zastupljena u oko 40% bolesnika u obe analizirane grupe. Preoperativna procena očekivanog intraoperativnog mortaliteta pomoću kalkulatora *EuroScor II* je bila niska, nešto iznad 1%, što je u skladu sa činjenicom da je većina ispitanika spadala u kategoriju srednje teških i lakih bolesnika u odnosu na stepen srčane insuficijencije i angine pektoris.

Većina bolesnika je preoperativno preživela infarkt miokarda, oko 70% u obe analizirane grupe, a najčešće su prethodno doživeli jedan infarkt miokarda uz očuvanu kontraktilnu funkciju leve komore - preoperativna ejekcinona frakcija leve komore je bila preko 55% kod pacijenata iz obe ispitivane grupe. Većina bolesnika je imala značajnu kompleksnu trosudovnu koronarnu bolest sa visokim SYNTAX scorom između od oko 29 koji ukazuje na anatomske difuznosti koronarne bolesti kod ispitanika. Većina pacijenata, iz obe studijske grupe, spadala je u grupu srednje teških bolesnika sa koronarnom bolešću koji imaju tegobe samo prilikom povećanog fizičkog napora (klasa 2 prema skali CCS -*Canadian Cardiovascular Society* za težinu angine pectoris). Takođe, u obe ispitivane grupe radi se o bolesnicima u početnim stadijumima srčane slabosti – 2. stadijum NYHA (*New York Heart Association*) klasifikacije. Hipertrofija leve komore je tri puta češća u grupi *Custodiol* nego u grupi modifikovana *St. Thomas M* (18,5% prema 6,0%), ali nije dostigla statističku značajnost ($p = 0,103$). Hipertrofisani miokardi podložniji je ishemijskom oštećenju. Uzimajući u obzir preoperativnu terapiju, pacijenti u grupi modifikovana *St. Thomas* koristili su češće *Preductal* u poređenju sa pacijentima u grupi *Custodiol* (30.0% vs 9.3%, $p = 0.015$). *Preductal* je lek za koji je dokazano da ima kardioprotektivni efekat u kardiohirurgiji. Intraoperativni parametri pokazuju da su prosečno trajanje totalne aortne klemme i kardiopulmonalnog bajpasa bili relativno kratki što je u skladu sa prosečnim brojem upotrebljenih graftova – 3 grafta. Dužina trajanja ekstrakorporalnog krvotoka u proseku je bila za oko 10 min duža u *Custodiol* grupi u odnosu na modifikovanu *St. Thomas* grupu ispitanika, sa trendom ka statističkoj značajnosti (82 min vs 74 min; $p = 0.075$). Totalno trajanje aortne klemme je bilo duže u grupi bolesnika sa *Custodiol*-om u odnosu na grupu bolesnika sa primenjenom modifikovanom *St. Thomas* kardioplegijom i ta razlika je dostigla statističku značajnost (49 min vs 41min, $p = 0,022$). Pored statistički značajno dužeg vremena ishemije u *Custodiol* grupi postojao je i trend ka statistički dužem vremenu kardiopulmonalnog bajpasa u istoj grupi. Istovremeno bolesnici iz modifikovane *St. Thomas* grupe koristili su značajno češće *Preductal* u perioperativnom periodu, lek za koji je dokazano da ima kardioprotektivni efekat u kardiohirurgiji. Hipertrofični miokard, koji je znatno osetljiviji na ishemijsko oštećenje i teže ga je zaštititi, bio je češće zastupljen kod ispitanika u *Custodiol* grupi, mada bez statističke značajnosti.

U pogledu indikatora miokadne protekcije *Custodiol* grupa pokazala je češću spontanu uspostavu srčanog ritma nakon aortne klemme (31.5% vs 20.0%, $p = 0.267$) uz nižu učestalost novonastale atrijalne fibrilacije (20.4% vs 28%, $p = 0.496$) i srčane insuficijencije uz inotropnu podršku (9.0% vs 12.0%, $p = 0.651$), ali bez statističke značajnosti.

Učestalost postoperativnog infarkta miokarda je bila pet puta veća u modifikovanoj *St.Thomas* grupi sa trendom ka statističkoj značajnosti (10% vs 1.8 %, $p = 0.075$). U pogledu srčanih enzima, kao markera nekroze miokarda, nije pronađena statistički značajna razlika u bilo kojem vremenu uzorkovanja postoperativno: 0h, 6h, 24h i 48h. Maksimalne vrednosti Troponina I ($5.0 \pm 3.92 \mu\text{g/L}$ vs $4.5 \pm 3.39 \mu\text{g/L}$, $p = 0.755$) i kreatin kinaze-MB ($26.9 \pm 15.4 \mu\text{g/L}$ vs $28.5 \pm 24.2 \mu\text{g/L}$, $p = 0.646$) su bile slične 6 sati nakon operacije. U obe grupe nastalo je slično smanjenje ejekcione frakcije leve komore (0.81% vs 1.26%, $p = 0.891$). U pogledu ne srčanih postoperativnih komplikacija nije postojala statički značajna razlika u učestalosti ni jedne od njih u poređenim *Custodiol* i modifikovana *St.Thomas* grupama (akutno oštećenje bubrega, respiratorne komplikacije, gastrointestinalne komplikacije, cerebrovaskularni inzulit, produžena mehanička ventilacija preko 24h, hirurška revizija hemostaze, infekcija dubokih struktura grudnog koša ili sepsa, produžen boravak u Jedinici intenzivnog lečenja preko 3 dana ili produžena hospitalizacija preko 10 dana) bez mortaliteta unutar 30 dana nakon operacije. Kompozitna varijabla Postoperativni Indikatori Miokardne Protekcije (PIMP) uvedena je da obuhvati pojavu retkih klinički važnih ishoda koji ukazuju na kvalitet intraoperativne protekcije miokarda. PIMP, zbirna varijabla pokazatelja miokardne protekcije, definisana je kao pojava bar jednog od sledećih ishoda: postoperativni IM-a, atrijalna fibrilacija de novo, postoperativna inotropna podrška, produžen boravak u intenzivnoj nezi > 3 dana, produžena hospitalizacija > 10 dana, produžena mehanička ventilacija (MV) > 24 h, smrtni ishod unutar 30 dana od operacije, cTnI > 8,5 $\mu\text{g/L}$ 24 sata posle operacije. Poređenje između grupa u smislu PIMP-a pokazalo je nižu učestalost u *Custodiol* grupi (37,0% vs 56,0%, $p = 0.053$), što je bilo veoma blizu statistički značajne vrednosti.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Kardiohirurške procedure su uvek praćene određenim stepenom povrede srčanog mišića i kardioplegija predstavlja „zlatni“ standard za intraoperativnu protekciju miokarda u savremenoj kardiohirurgiji. Postoje mnogobrojne studije i meta-analize koje upoređuju efikasnost miokardne protekcije između različitih kardioplegija, ali nije dokazana superiornost nijedne od njih. Danas se još uvek traga za idealnim sastavom i načinom upotrebe kardioplegičnog rastvora. Unutar kardiohirurško-anestezioloških stručnih krugova još uvek nema jasnih dokaza niti konsenzusa koji vid kardioplegija pruža najbolju zaštitu miokardu.

Antegradna, hladna, kristaloidna kardioplegija je najjednostavniji metod miokardne protekcije. Istraživanje *Ali*-ja i sar. (2018 god.) o savremenim kardioplegijskim strategijama u zapadnim zemljama pokazalo je da su *St. Thomas Hospital* i *HTK-Bretschneider (Custodiol®)* rastvori najčešće korišćene kristaloidne kardioplegije u kardiohirurgiji. Naša studija je upoređivala dve strategije zaštite miokarda procenom efikasnosti i bezbednosti miokardne protekcije *Custodiol*-om u poređenju sa modifikovanom *St. Thomas* kardioplegijom kod operacija aortokoronarnog bajpasa u uslovima kardiopulmonalnog bajpasa.

U literaturi koja se bavi kardioprotektivnim efektima *Custodiol*-a najveća je meta-analiza iz 2013. godine koju je sproveo *Edelman* sa saradnicima sumirajući četrnaest komparativnih studija koje su poredile *Custodiol* sa drugim konvencionalnim kristaloidnim ili krvnim kardioplegijama u odnosu na protekciju miokarda. U pogledu 30-dnevnog mortaliteta meta-analiza nije otkrila razliku između *Custodiol* grupe i grupa sa drugim konvencionalnim kardioplegijama koje su imale sličnu stopu smrtnosti od oko 2,65%. U našoj studiji nije bilo smrtnih ishoda unutar 30 dana od operacije, što se može donekle objasniti niskim preoperativnim vrednostima *EuroScor II* i relativno niskim postoperativnim vrednostima srčanih enzima što ukazuje na relativno manja oštećenja miokarda. Spontani oporavak srčanog ritma nakon ishemijskog zastoja koristi se kao jedan od indikatora uspešnosti intraoperativne zaštite miokarda i prema literaturnim podacima kreće se u rasponu od 10% do 99% (*Elwatidy*, 1999.) Meta-analiza *Edelman*-a pokazala je statistički značajno veću stopu ventrikularne fibrilacije u *Custodiol* grupi (20,1% vs 9,7%), a u analiziranoj studiji učestalost spontane restauracije srčanog ritma bila je takođe veća u *Custodiol* grupi (31,5% vs 20,0%, $p = 0,267$), ali razlika nije bila statistički značajna. Meta-analiza nije pronašla statistički značajnu razliku u učestalosti infarkta miokarda među grupama (*Custodiol* 2,81% vs 1,62%, $p = 0,15$). U našoj studiji učestalost postoperativnog infarkta miokarda je bila pet puta češća u modifikovanoj *St. Thomas* grupi (10,0% vs. 1,8%) sa trendom ka statističkoj značajnosti ($p = 0,075$). Dalje, u našoj studiji nije pronađena statistička značajna razlika između dve poređene grupe u učestalostima postoperativne novo nastale atrijalne fibrilacije, kao ni u incidenci sindroma srčane insuficijencije sa inotropnom potporom što je u saglasnosti sa rezultatima *Edelman*-ove meta-analize. U meta-analizi vrednosti kardiospecifičnih enzima (cTnI, CKMB) se nisu razlikovale između *Custodiol* grupe i grupa sa konvencionalnom kardioplegijom uz slično trajanje aortne klemme od oko 60 minuta. Trajanje aortne klemme u našoj studiji bilo je ispod 50 minuta u obe grupe uz statistički značajno duže trajanje u *Custodiol* grupi (49 minuta vs 41 minut, $p = 0,022$) sa uporedivim vrednostima kardiospecifičnih enzima (cTnI, CKMB) između grupa.

U do sada dostupnoj literaturi postoji samo nekoliko studija koje su upoređivale protekciju miokarda *Bretschneider-HTK* i *St. Thomas* kardioplegijom. Ove studije nisu pokazale statističku značajnu razliku između ove dve analizirane grupe u pogledu mortaliteta ispitanika, ali njihovi zaključci o zaštiti miokarda u odnosu na ostale tipične indikatore miokardne protekcije variraju na način koji ukazuje da prednosti *HTK* kardioplegije postaju izraženije sa dužim trajanjem aortne kleme. U studiji *Arslan*-a i saradnika (2005.), koja je uključila elektivne i izolovane koronarne bolesnike, aortna kleva je trajala manje od 40 minuta i jedina statistička značajna razlika koja je utvrđena između grupa bilo je duže vreme potrebno za nastanak srčanog zastoja u *HTK* grupi, 63s vs 54s u *St. Thomas* grupi ($p = 0,044$), što može uzrokovati veće ishemijsko-reperfuziono oštećenje miokarda u *HTK* grupi. Mortalitet, dužina hospitalizacije, dužina ležanja u Jedinici intenzivnog lečenja, učestalost inotropne potpore i vrednosti kardiospecifičnih enzima se nisu razlikovali između ove dve grupe. U našoj studiji vreme potrebno za nastanak srčanog zastoja bilo je oko 60s u obe grupe, dok je trajanje aortne kleme bilo kraće od 50 minuta u obe grupe. *Demmi* i saradnici (2008.) su u svojoj studiji, takođe kod elektivnih i izolovanih koronarnih bolesnika, pokazali statistički značajnu nižu stopu defibrilacije posle aortne kleme u *HTK* grupi (64% vs 91%, $p < 0,01$) uz znatno više vrednosti cTnI 6 sati nakon operacije u istoj grupi (20.3 $\mu\text{g/L}$ vs. 16,7 $\mu\text{g/L}$, $p = 0,01$). U radu nema informacije o dužini trajanja aortne kleme. Mortalitet, dužina ležanja u bolnici i JIL-a, vrednosti CKMB i učestalost inotropne potpore se nisu značajno razlikovale u ove dve ispitivane grupe. U analiziranoj studiji nije bilo statistički značajne razlike između grupa u pogledu spontane restauracije srčanog ritma nakon deklemovanja aorte (*Custodiol* 31,5% vs 20,0% modifikovana *St. Thomas*, $p = 0,267$). *Hamed* i saradnici (2018.) u svom radu na pedijatrijskoj populaciji poredili su tri vrste kardioplegije (*HTK*, krvnu i *St. Thomas*) sa sličnim vremenom trajanja aortne kleme u sve tri grupe od oko 60 minuta. Pokazali su da je grupa dece sa krvnom kardioplegijom imala najduže, a *HTK* grupa najkraće, vreme trajanja mehaničke ventilacije i dužine ležanja u JIL-a. Postoperativne vrednosti cTnI 6 h nakon operacije bile su slične među grupama, ali vrednosti cTnI 24 h nakon operacije bile su najniže u *St. Thomas* grupi. Ovaj rad je pokazao da je *St. Thomas* kardioplegija uporediva sa *HTK* i krvnom kardioplegijom u smislu protekcije miokarda u pedijatrijskoj kardiohirurgiji.

Carega i saradnici (2001.) su pokazali poboljšanu zaštitu miokarda u elektivnoj kardiohirurgiji odraslih sa *HTK* u poređenju *St. Thomas* kardioplegijom u odnosu na sve praćene pokazatelje oštećenja miokarda (učestalost aritmija i inotropne potpore, dužina ležanja u Jedinic intenzivnog lečenja) kod ishemijskog vremena miokarda dužeg od 60 minuta.

Lin je sa saradnicima (2017.) pokazao superiornost *HTK* kardioplegije nad *St.Thomas* kardioplegijom u kompleksnoj pedijatrijskoj kardiohirurgiji, sa ishemijskim vremenom preko 150 minuta, u pogledu mortaliteta i morbiditeta. U našoj studiji trajanje aortne kleme bilo je između 40-50 minuta i značajno je duže trajala u *Custodiol* grupi, ali je su pokazatelji miokardne protekcije bili uporedivi između grupa.

Troponin I se pokazao kao najosetljiviji biohemijski marker intraoperativnog oštećenja miokarda i stoga je važan indikator kvaliteta miokardne zaštite. Pokazalo se da kod nekomplikovanih kardiohirurških procedura praćenih manjim, reverzibilnim oštećenjem miokarda postoji rano povećanje cTnI koji postiže maksimalne vrednosti oko 6 sati posle operacije, nakon čega sledi naglo smanjenje njegovih vrednosti te nakon 24 sata ima znatno niže koncentracije u krvi. Kada postoji veće, ireverzibilno oštećenje srčanog mišića dinamika oslobađanja cTnI je drugačija u smislu da on postiže maksimalne vrednosti 24 sata nakon operacije. Nepovoljan ishod u smislu učestalijih prethodno navedenih postoperativnih pokazatelja loše miokardne protekcije nakon kardiohirurških operacija može se očekivati kada je pik cTnI > 8,5 µg/L 24 sata nakon operacije (*Holmvang* 2002., *Benoit* 2001., *Croal* 2006). Postoperativne vrednosti srčanih enzima u našoj studiji, unutar 48 sata nakon operacije, dostigle su maksimalne vrednosti 6 sati nakon operacije u obe ispitivane grupe što ukazuje na manje perioperativne oštećenje miokarda. Ovaj rezultat je u skladu sa rezultatima dinamike oslobađanja kardiospecifičnih enzima u prethodno navedenim studijama *Arslan-a*, *Demmy-ija* i *Hamed-a*.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Чији су аутори-коаутори (навести редослед):

Dragan Cvetkovic, Mladen Kocica, Ljiljana Soskic, Filip Vucicevic, Olga Petrovic, Ivana Jovanovic, Snezana Jovicic, Jelena Trifkovic, Sasa Kostovski, Biljana Milicic, Milica Karadzic, Arsen Ristic, Dragutin Savic. **”Comparison of Custodiol and Modified St.Thomas Cardioplegia for Myocardial Protection in Coronary Artery Bypass Grafting”** Vojnosanitetski pregled; (2018); accepted in press ID 19461; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP181108192C>.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uporedna analiza efikasnosti protokola kardioplegije u prevenciji oštećenja srčanog mišića tokom koronarne hirurgije“, dr Dragana Cvetkovića, predstavlja originalni naučni doprinos u strategiji miokardne protekcije tokom kardiohirurških operacija. Za razliku od brojnih zemalja širom sveta, u Republici Srbiji, do sada, nije sprovedena nijedna klinička studija, kojom bi se testirala bezbednost i efikasnost raspoloživih kardioplegičnih rastvora, iako su se u stručnim krugovima veoma često vodile polemike o tome. Značaj disertacije ogleda se u činjenici da predstavlja prvu studiju u Republici Srbiji, utemeljenu na principima naučno-istraživačke metodologije, kojom se analizira bezbednost i efikasnost kristaloidnih kardioplegičnih rastvora. Na osnovu prethodno navedenih rezultata studije može se zaključiti da je metoda kardioplegijske protekcije miokarda *Custodiol*-om sigurna i efikasna, kao i konvencionalna metoda protekcije modifikovanom *St. Thomas* kardioplegijom. U skladu sa tim *Custodiol*, kao hiperpolarizujuća kardioplegija, može efikasno i bezbedno da se koristi kao metoda miokardne protekcije kod konvencionalnih kardiohirurških procedura (pored transplantacione hirurgije) u svakodnevnoj kardiohirurškoj praksi.

Znatno manja učestalost kliničkih pokazatelja intraoperativnog oštećenja miokarda pojedinačno gledanih (posebno infarkta miokarda), a naročito njihova kumulativna pojava (PIMP), sa trendom ka statističkoj značajnosti u *Custodiol* grupi, uprkos statistički značajno dužem vremenu ishemije miokarda i ređoj upotrebi *Preductala* kao kardioprotektivnog agensa u istoj grupi, mogla bi da ukazuje na prednosti *Custodiol*-a u miokardnoj protekciji, čak i kod operacija sa kraćim ishemijskim vremenom. Pored statistički značajno dužeg vremena ishemije u *Custodiol* grupi postojao je i trend ka statički dužem vremenu kardiopulmonalnog bajpasa u istoj grupi. Hipertrofični miokard, koji je znatno osetljiviji na ishemijsko oštećenje i teže ga je zaštititi, bio je češće zastupljen kod ispitanika u *Custodiol* grupi, mada bez statističke značajnosti. Prethodno navedene razlike između analiziranih grupa mogle su imati negativan uticaj na ishode u *Custodiol* grupi. Studija na većem broju pacijenata mogla bi otkriti jasne prednosti *Custadiol*-a u miokardnoj protekciji.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su 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 Dragana Cvetkovića i odobri njegovu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 03.04.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragutin Savić

Prof. dr Siniša Pavlović

Prof. dr Biljana Miličić

Mentor:

Prof. dr Arsen Ristić

Komentor:

Prof. dr Dejan Oprić
