

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 14.09.2020. godine,  
broj 9700/10-IJ, imenovana je komisija u sastavu:

1. Prof. dr Milan A. Nedeljković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Branko Beleslin, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Miloje Tomašević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Analiza odnosa rezerve koronarnog protoka, TIMI protoka i indeksa naprežanja leve  
komore kod bolesnica sa sindromom X“**

Kandidat: Dr Ivana Jovanović

Mentor: Prof. Dr Ana Đorđević-Dikić

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

**IZVEŠTAJ**

**A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Disertacija Dr Ivane Jovanović napisana je na 80 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metodologija, rezultati istraživanja, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 27 grafikona, 11 tabela i 7 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su detaljno opisani mehanizmi regulacije protoka na nivou koronarne cirkulacije (mikrocirkulacije), a potom su objašnjeni pojmovi mikrovaskularne disfunkcije (i njena klasifikacija) i mikrovaskularne angine. Definisan je pojam kardijalnog sindroma X (CSX) i razmatrani su njegovi kompleksni patofiziološki mehanizmi. Opisane su specifičnosti nalaza stres eho testova kod bolesnica sa CSX i objašnjen je pojam alternativne ishemijske kaskade kojim se one suštinski i tumače. Objašnjena je uloga rezerve koronarnog protoka (CFVR) u detekciji mikrovaskularne disfunkcije u ovoj populaciji i praktičnost njene primene u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Definisan je pojam fenomena usporenog protoka kontrasta kao primarne abnormalnosti mikrocirkulacije i sagledani su brojni patofiziološki aspekti ovog entiteta. Objašnjena je uloga globalnog indeksa naprezanja (GLS) kao dijagnostičke metode u detekciji sistolnog oštećenja leve komore kod bolesnica sa CSX. Takođe, ukazano je i na ulogu mikrovaskularne disfunkcije u oštećenju dijastolne funkcije leve komore.

**Ciljevi rada** su precizno i jasno definisani. Sastoje se u ispitivanju očuvanosti rezerve koronarnog protoka za LAD i PD arteriju kod bolesnica sa CSX u poređenju sa kontrolama, kao i u poređenju CFVR za LAD i PD unutar podgrupa bolesnica sa CSX definisanih shodno prisustvu normalnog ili usporenog protoka kontrasta (CSX-TIMI 3 i CSX-TIMI 2 podgrupe). Ispitivana je očuvanost parametara GLS leve komore (u miru i pri opterećenju) u CSX grupi u poređenju sa kontrolama, kao i unutar CSX podgrupa. Analizirana je očuvanost kontraktilne rezerve ( $\Delta$ GLS) leve komore u CSX grupi u poređenju sa kontrolama, kao i unutar CSX podgrupa. Utvrđivana je povezanost parametara GLS leve komore i vrednosti CFVR za LAD i PD arteriju. Upoređivani su parametri dijastolne funkcije leve komore između ispitivane grupe i kontrola, kao i između podgrupa bolesnica sa CSX. Pomoću „Seattle Angina“ upitnika analizirani su parametri funkcionalnog statusa unutar CSX podgrupa.

U poglavlju **Metodologija** detaljno je prezentovana studijska (CSX) populacija, protokol same studije, kriterijumi za uključivanje kao i ekskluzioni kriterijumi. Opisan je način kvantifikacije koronarne rezerve protoka neinvazivnim putem, tehnika izvođenja stres eho testova kao i kvantifikacije globalnog indeksa naprezanja (GLS) leve komore. Objašnjena je angiografska klasifikacija brzine koronarnog protoka korišćenjem TIMI skale. Opisan je i dizajn „Seattle Angina“ upitnika kao i način evaluacije pet funkcionalnih domena kliničkog statusa bolesnica iz CSX grupe. U statističkoj analizi je dat pregled svih testova koji su korišćeni u analizi podataka.

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

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja i uporednu analizu dobijenih rezultata doktorske disertacije.

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

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 167 referenci.

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

Rezerva koronarnog protoka (CFVR) i za LAD i PD arteriju je značajno redukovana kod bolesnica sa CSX u poređenju sa kontrolama, dok je CFVR kao parametar integriteta mikrovaskularne funkcije i za LAD i PD arteriju bio značajnije redukovano u podgrupi sa usporenim protokom kontrasta CSX-TIMI 2, u odnosu na CSX-TIMI 3 podgrupu. Vrednosti indeksa naprežanja (GLS) leve komore u miru i pri opterećenju su bile značajno niže u CSX grupi u poređenju sa kontrolama. Bolesnice iz CSX-TIMI 2 podgrupe su imale značajno niže vrednosti GLS leve komore i u miru i pri opterećenju u poređenju sa CSX-TIMI 3 podgrupom.

Kontraktilna rezerva leve komore kvantifikovana metodom indeksa naprežanja ( $\Delta$ GLS) je bila značajno redukovana u CSX grupi u poređenju sa kontrolama. U analizi po podgrupama,  $\Delta$ GLS je bila značajnije oštećena u podgrupi bolesnica sa usporenim protokom kontrasta CSX-TIMI 2, u poređenju sa CSX-TIMI 3 podgrupom. Pokazano je postojanje značajne povezanosti između vrednosti GLS leve komore u miru i CFVR i za LAD i PD arteriju. Najviši stepen korelacije je utvrđen između GLS leve komore pri opterećenju i CFVR za LAD i PD. Vrednosti kontraktilne rezerve  $\Delta$ GLS leve komore su značajno korelirale sa vrednostima CFVR i za LAD i PD arteriju.

Analizom kliničkog statusa bolesnica sa CSX, prema SAQ upitniku, žene iz CSX-TIMI 2 podgrupe su imale češću pojavu anginoznih napada i značajnije smanjen kvalitet života u poređenju sa CSX-TIMI 3 podgrupom.

Analizom parametara dijastolne funkcije leve komore pokazano je da su rane dijastolne brzine ( $e'$ ) i lateralnog i septalnog ruba mitralnog anulusa bile značajno niže, dok je septalno i lateralno izovolumno relaksaciono vreme (IVRT) bilo produženo u CSX grupi u poređenju sa kontrolama.

Između CSX-TIMI 2 i CSX-TIMI 3 podgrupe nije bilo statistički značajne razlike u pogledu parametara dijastolne funkcije.

Za celu ispitivanu populaciju pokazano je postojanje povezanosti između rezerve koronarnog protoka (za obe ispitivane arterije) kao pokazatelja integriteta mikrocirkulacije i parametara dijastolne funkcije leve komore.

U tom smislu je pokazano da vrednosti CFVR LAD značajno direktno korelišu sa ranim dijastolnim brzinama ( $e'$ ) i lateralnog i septalnog ruba mitralnog anulusa, dok je između CFVR LAD i septalnog i lateralnog IVRT postojala značajna inverzna korelacija. Takođe je pokazano da vrednosti CFVR PD značajno direktno korelišu sa ranim dijastolnim brzinama ( $e'$ ) i lateralnog i septalnog ruba mitralnog anulusa, dok je između CFVR PD i septalnog i lateralnog IVRT postojala značajna inverzna korelacija.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Uvidom u dosadašnju literaturu, u ovoj disertaciji su po prvi put žene sa CSX stratifikovane na osnovu prisustva usporenog protoka kontrasta na angiografiji, čime je pokazano da je mikrovaskularna funkcija značajnije oštećena u podgrupi bolesnica sa usporenim protokom (CSX-TIMI 2). Naime, rezultati našeg istraživanja su pokazali da je CFVR za obe ispitivane koronarne arterije bio redukovano kod bolesnica sa CSX (u poređenju sa kontrolama), a posebno u njihovoj CSX-TIMI 2 podgrupi.

Baveći se analizom oštećenja mikrocirkulacije kod žena sa CSX, Galiuto i sar. su pokazali da su vrednosti CFVR LAD kvantifikovane transtoraksnom Doppler ehokardiografijom (TDE) bile značajno niže u CSX grupi u poređenju sa kontrolama. Ova studija je bila izvedena na malom broju ispitanika (17 bolesnika CSX grupe i 17 kontrola) što je predstavljalo i njenu osnovnu limitaciju (27). Još jedno istraživanje koje takođe nije uključivalo veliki broj ispitanika, je pokazalo da je TDE CFVR za LAD značajno redukovano kod bolesnika koji imaju usporen protok kontrasta na angiografiji. Klasifikacija TIMI protoka vršena je metodom kvantifikovanja broja kadrova (eng. TIMI frame count - TFC) potrebnih da kontrast ispuni distalne segmente ispitivane koronarne arterije. U tom smislu je pokazano i da postoji značajna inverzna korelacija između vrednosti CFVR LAD i TFC ( $r = - 0.641$ ,  $p < 0.001$ ) (79).

Sicari i sar. su pokazali da CFVR doprinosi prognostičkoj stratifikaciji bolesnika sa nalazom neopstruktivnih stenoza na koronarografiji i negativnim rezultatima SEHO testova. Naime, kod 394 bolesnika tokom perioda praćenja od 51 mesec, CFVR se izdvojio kao nezavistan prediktor velikih kardiovaskularnih događaja (smrt i nefatalni infarkt miokarda – sa ili bez elevacije ST segmenta) (HR 16.4, 95% CI 6.7 - 40.2). Keiplan – Meier analizom preživljavanja za velike kardiovaskularne događaje je pokazano da su bolesnici sa očuvanom rezervom protoka (CFVR za LAD > 2) imali značajno bolji ishod (preživljavanje) u poređenju sa grupom koja je imala redukovani CFVR (96% vs 55%,  $p < 0.001$ ) (53).

U dosadašnjoj literaturi je opisivano oštećenje koronarne rezerve protoka i longitudinalne funkcije leve komore kod bolesnika sa usporenim protokom kontrasta ili CSX (27,79,103,136), ali se do sada publikovane studije nisu bavile istovremenom analizom oštećenja mikrovaskularne funkcije i parametara deformacije miokarda kod bolesnika sa CSX stratifikovanih shodno prisustvu usporenog protoka kontrasta u ovoj populaciji što je upravo bio predmet istraživanja naše studije.

U našoj studiji je po prvi put pokazano da žene sa CSX imaju značajno snižene vrednosti GLS leve komore (LK) već u miru ( $p < 0.001$ ), a posebno njihova CSX-TIMI 2 podgrupa ( $p < 0.001$ ). U studiji Cadeddu i sar. nije pokazana statistički značajna razlika u vrednostima GLS LK u miru između CSX grupe i kontrola. Ovo istraživanje je pak uključivalo značajno manji broj ispitanica (22 žene sa CSX i 20 žena iz kontrolne grupe), u kojem bolesnice iz CSX grupe nisu bile stratifikovane shodno prisustvu usporenog protoka kontrasta. Za razliku od naše, ova studija se nije bavila analizom mikrovaskularne funkcije u ovoj populaciji, te stoga nije kvantifikovana rezerva koronarnog protoka (103). Michelsen i sar. su stratifikovali žene sa mikrovaskularnom disfunkcijom na osnovu vrednosti CFVR-a, ali takođe nisu pokazali značajnu razliku u vrednostima GLS LK u miru unutar ispitivanih podgrupa (77). Ispitivana grupa u ovom istraživanju je bila značajno heterogenija od naše, dok je nedostatak kontrolne grupe adaptirane po polu i godinama predstavljalo drugu značajnu metodološku razliku u poređenju sa našom studijom.

Naše istraživanje je takođe pokazalo da su vrednosti GLS LK pri opterećenju bile značajno niže u CSX grupi u poređenju sa kontrolama ( $p < 0.001$ ), a analizom po podgrupama ovaj parametar

deformacije miokarda je bio značajnije snižen u podgrupi sa usporenim protokom kontrasta, CSX-TIMI 2 ( $p<0.001$ ).

Naši rezultati značajno redukovanih vrednosti kontraktilne rezerve  $\Delta$ GLS LK u CSX grupi u poređenju sa kontrolama ( $p<0.001$ ) suštinski impliciraju na smanjen doprinos longitudinalnih vlakana sistolnoj funkciji leve komore (103,105,106,143). Nalaz značajnije oštećenog  $\Delta$ GLS LK u CSX-TIMI 2 podgrupi ( $p<0.001$ ), ukazuje na to da je prisustvo usporenog protoka kontrasta u vezi sa još izraženijim oštećenjem kontraktilne rezerve leve komore. Prosečne vrednosti  $\Delta$ GLS LK dobijene za kontrolnu grupu u našem istraživanju u skladu su sa studijom Larsena i sar. koja se bavila utvrđivanjem normalnih vrednosti  $\Delta$ GLS LK u zdravoj odrasloj populaciji (156).

Značajno redukovane hiperemijske vrednosti GLS LK kao i oštećena kontraktilna rezerva ( $\Delta$ GLS LK) kod žena sa mikrovaskularnom disfunkcijom (definisano za vrednosti CFVR $<2.0$ ) pokazane su u jednoj od poslednjih publikacija iPOWER studije (eng. Improve diagnosis and treatment of Women with angina pectoris and microvessel disease), koja se bavila analizom oštećenja kontraktilne funkcije leve komore na terenu mikrovaskularne disfunkcije kod žena sa anginoznim tegobama i neopstruktivnom koronarnom bolešću (77). Ova studija je takođe ukazala na postojanje korelacije između  $\Delta$ GLS LK i CFVR za LAD, što je skladu sa još sveobuhvatnijim rezultatima našeg istraživanja koje je pokazalo postojanje visoko značajnih korelacija između CFVR i za LAD i PD i parametara GLS LK (u miru  $r = -0.719$ ,  $r = -0.706$ ; pri opterećenju  $r = -0.784$ ,  $r = -0.772$ ; kao i kontraktilne rezerve  $r = 0.589$ ,  $r = 0.585$ ; respektivno, za sve  $p<0.001$ ), ukazujući na povezanost integriteta mikrovaskularne funkcije i očuvanosti sistolne (longitudinalne) funkcije leve komore.

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

Jovanovic I, Tesic M, Giga V et al. Impairment of coronary flow velocity reserve and global longitudinal strain in women with cardiac syndrome X and slow coronary flow.

J Cardiol. 2020;76(1):1-8

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

Doktorska disertacija „Analiza odnosa rezerve koronarnog protoka, TIMI protoka i indeksa naprežanja leve komore kod bolesnica sa sindromom X“ Dr Ivane Jovanović predstavlja originalni naučni doprinos razumevanju patologije mikrocirkulacije i sistolnog oštećenja leve komore kod bolesnica sa CSX.

Izabran je problem koji je najmanje ili nedovoljno obrađen u dosadašnjoj literaturi, obzirom da se do sada publikovane studije nisu bavile analizom oštećenja mikrovaskularne funkcije i parametara deformacije miokarda kod bolesnika sa CSX stratifikovanih prema prisustvu usporenog protoka kontrasta u ovoj populaciji što je upravo bio predmet istraživanja ove disertacije. U tom smislu je pokazano da bolesnice sa CSX imaju oštećenu mikrovaskularnu funkciju reflektovanu kroz redukovane vrednosti rezerve koronarnog protoka, pri čemu je mikrovaskularna funkcija značajnije oštećena u podgrupi bolesnica sa usporenim protokom kontrasta na angiografiji (CSX-TIMI 2). Ova izražena mikrovaskularna disfunkcija ima značajnu ulogu u patogenezi suptilnog oštećenja sistolne longitudinalne funkcije leve komore kod bolesnica sa CSX, a što je pokazano redukovanim vrednostima indeksa naprežanja leve komore (GLS LK) - u miru, pri opterećenju kao i kontraktilne rezerve ( $\Delta$ GLS LK) u poređenju sa kontrolama. Analizom po podgrupama, CSX-TIMI 2 podgrupa je imala značajnije redukovane vrednosti svih ovih parametara GLS LK u poređenju sa CSX-TIMI 3 bolesnicama. Sve navedeno sugeriše da je prisustvo usporenog protoka kontrasta u ovoj populaciji u vezi sa značajnijim oštećenjem mikrovaskularne funkcije i globalne sistolne funkcije leve komore.

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. Ovaj rad predstavlja logičan nastavak naučnog interesovanja i rada kandidata koji se i do sada bavio funkcionalno-fiziološkim ispitivanjima koronarne mikrocirkulacije u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

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 Ivane Jovanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 05.10.2020.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Milan A. Nedeljković

Prof. dr Ana Djordjević Dikić

---

---

Prof. dr Branko Beleslin

---

Prof. dr Miloje Tomašević

---