

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 23.03.2021. godine, broj 9700/13-IB, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„ Uticaj parametara trombektomije na efikasnost tretmana akutnog ishemijskog moždanog udara nakon okluzije velikog krvnog suda “**

kandidata dr Ivana Vukašinića, zaposlenog u Centru za radiologiju i MR, Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Christophe Cognard (University Paul Sabatier Toulouse, Hospital Pirre Paul Riquete, Toulouse, France), a komentor je Doc. dr Marko Ercegovic (Medicinski fakultet u Beogradu, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija)

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. **Prof. dr Danica Grujičić**, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. **Prof. dr Dejana Jovanović**, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. **Prof. dr Dragan Mašulović**, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. **Prof. dr Tatjana Pekmezović**, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
5. **Prof. dr Dragan Stojanov**, profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

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 Ivana Vukašinića napisana je na ukupno 110 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 34 tabela i 17 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **Uvodu** je prvi odeljak posvećen glavnim razmatranjima, odnosno trenutnom stanju i budućim pravcima u mehaničkoj trombektomiji, epidemiološkim karakteristikama akutnog ishemijskog moždanog udara i organizaciji zbrinjavanja moždanog udara. U sledećem odeljku

procenjuje se značaj vremena u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara. Objašnjen je koncept penumbre i detaljno je objašnjena heterogenost patofiziologije moždanog udara. Vremenska zavisnost krajnjih ishoda procenjuje se u kontekstu moguće optimizacije vremenskih parametara radnog toka. U trećem odeljku razmatraju se indikacije za mehaničku trombektomiju. U četvrtom odeljku se procenjuje uloga imidžinga kod akutnog ishemijskog moždanog udara, zajedno sa naprednim tehnikama i budućim pravcima razvoja. Peti odeljak sastoji se od kliničkih razmatranja u vezi sa etiologijom akutnog ishemijskog moždanog udara, težinom kliničke slike i prognozom, posebno u kontekstu starosti pacijenta. U šestom odeljku se procenjuje mehanička trombektomija u kliničkoj praksi, sa istorijskom retrospektivom, klasifikacijom stepena rekanalizacije i listom mogućih komplikacija. Sedmi odeljak posvećen je nerešenim pitanjima iz ove oblasti. Naime, pored utvrđene uloge mehaničke trombektomije, postoji sve veći broj dokaza koji jasno ukazuju na potrebu proširenja indikacija i definisanja drugih parametara procedure mehaničke trombektomije. U ovom odeljku posebna pažnja je posvećena ulozi intravenske trombolize, optimalnoj vrsti anestezije, uticaju sastava ugrušaka na ishode procedure, indikacijama za voluminozni moždani udar i klinički blagi moždani udar, optimalnom lečenju tandem okluzije (TO) i transportu pacijenta. Na kraju se procenjuje primenljivost rezultata randomizivanim kontrolisanim studijama (RCT) u realnim svakodnevnim uslovima.

Cilj doktorske disertacije je analiza uticaja savremene MT na ishod AIMU, u početnom periodu nakon uspostavljanja MT kao metode, i primenljivost rezultata RCT u svakodnevnim uslovima, posebno u zemljama u razvoju. Ovo je analiza rada dve velike regionalne CSC jedne u Toulouse University Hospital Pierre Paul Riquet, Francuska i druge u Beogradu u Univerzitetском Kliničkom centru Srbije, Beograd, Srbija, sa već uspostavljenom interventnom neuroradiološkom praksom i iskusnim lekarima i osobljem, u prve dve godine prakse MT. Ciljevi doktorske disertacije bili su: 1. Procena efikasnosti MT u zavisnosti od tipa anestezije (GA naspram CS / LA); 2. Procena efikasnosti uklanjanja ugruška (vreme mTICI2b / 3, stopa mTICI, vreme od arterijske punkcije do revaskularizacije, broj pokušaja) u zavisnosti od porekla ugruška i karakteristika na MR; . Procena rezultata mehaničke trombektomije za sve pacijente, bez obzira na NIHSS i ASPECTS skor, posebno za NIHSS  $\leq 5$  i ASPECTS  $\leq 5$ ; . Procena vrste lezija kod kojih je indikovano karotidno stenting tokom MT; 5. Procena uticaja vremenskih promenljivih i načina transporta pacijenta na primarne (rekanalizacija i stopa komplikacija) i sekundarne (tromesečni morbiditet i mortalitet) ishode

U poglavlju **Materijal i metode** je navedeno da je ova opservaciona kohortna studija sprovedena u dva istraživačka centra obuhvatila podatke 284 pacijenta iz registra akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) Univerziteta u Tuluzu i podatke 82 pacijenta iz registra AIMU Kliničkog Centra Srbije. Prikupljanje kliničkih i radioloških podataka lečenih pacijenata bilo je od januara 2015. godine do januara 2017. godine za Univerzitetski centar u Tuluzu, i od januara 2018. godine do januara 2020. godine za Univerzitetski Klinički centar Srbije. Dodatno, prikupljeni podaci koji se odnose na primenu različitih vidova anestezije tokom mehaničke trombektomije (MT) iz Univerzitetskog centra u Tuluzu odnose se na period od januara 2014. godine do jula 2016. godine. U studiju su uključeni pacijenti koji su ispunjavali sledeće kriterijume uključenja: (1) verifikovana okluzija velikog krvnog suda prednje arterijske cirkulacije (ACLVO) primenom kompjuterizovane tomografske (CT) angiografije ili magnetno rezonantne (MR) angiografije; (2) MT započeta u roku od 6 sati od pojave simptoma, bez obzira na primenu IV tPA. S druge strane, kriterijumi za isključenje bili su sledeći: (1) prisustvo intrakranijalnog krvarenja na (MR ili CT); (2) odsustvo ACLVO; (3) okluzija male arterije (distalno od M2 segmenta srednje velikomoždane arterije) ili u teritoriji zadnje cirkulacije (vertebrobazilarni sliv); (4) MT započet nakon 6 sati od pojave simptoma; (5) starost ispod 18 godina. Iz prospektivnih baza podataka o AIMU-u u oba istraživačka centra prikupljeni su podaci o sledećim parametrima: klinički podaci (starost, pol, vrednost „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) skora pre tretmana, strana okluzije, nivo okluzije, upotreba IV tPA i vrsta anestezije), vremenski intervali (vreme početka AIMU-a, vreme dolaska u angio-salu, vreme dijagnostičkog snimanja, vreme dolaska u specijalizovanu zdravstvenu ustanovu, vreme arterijske punkcije (AP) i vreme rekanalizacije/poslednje radiografije), podaci o radiološkoj dijagnostici (MR ili CT), „Alberta Stroke Program Early CT Score“ (ASPECTS) je određivan analizom na DWI ili CT kako bi se odredila veličina zone infarkta, podaci o endovaskularnom lečenju i angiografski ishod putem „modified thrombolysis in cerebral infarction“ (mTICI) procene, kao i bezbedonosni i klinički ishodi (komplikacije, intracerebralno krvarenje, klinička težina moždanog udara određena NIHSS skorom nakon 24 sata i stepen invaliditeta procenjen putem „modified Rankin scale“ (mRS) tri meseca nakon otpusta).

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. Naime, pokazano je da se u kontekstu svakodnevnih uslova rada LVO moždani udari prednje cirkulacije mogu lečiti MT u opštoj anesteziji (GA) sa angiografskim i kliničkim rezultatima uporedivim sa ranije objavljenim RCT, nije bilo razlike u stopama rekanalizacije i funkcionalnim ishodima nakon tri meseca u poređenju sa sedacijom / lokalnom anestezijom (CS / LA). Pokazali smo da SVS može predstavljati pristupačan i rutinski klinički biomarker povezan sa uspešnom rekanalizacijom nakon trombektomije i boljim kratkoročnim kliničkim poboljšanjem. Takođe, nije bilo korelacije između SVS + i etiologije tromba. Nalazi su pokazali da se pacijenti sa niskim NIHSS  $\leq 5$  duže evaluiraju čime se odluka o lečenju odlaže, sa produženim intervalima do AP. Pored toga, pacijenti sa niskim ASPECTS su mlađi i imaju produžaveno vreme od AP do rekanalizacije. Ovi pacijenti imaju manje šanse za funkcionalnu nezavisnost u poređenju sa pacijentima sa višim ASPECTS. Zabeležena je viša stopa dobrog kliničkog ishoda i niži mortalitet kod pacijenata sa TO, najverovatnije zbog razvijene kolateralne cirkulacije, sa višom stopom sICH u poređenju sa pacijentima bez TO. Izgleda da akutna implantacija stenta kod ekstrakranijalne stenozе/okluzije pokazuje tendenciju ka boljem ishodu, ali rezultati nisu dostigli statističku značajnost. Iako su vremenski intervali bili sveukupno duže za indirektno primljene pacijente, nije bilo ukupne razlike u primarnim i bezbednosnim ishodima u poređenju sa direktno primljenim pacijentima. Sveukupno viša stopa smrtnosti u poređenju sa prethodno sprovedenim RCT rezultat je beogradskog kohortnog uzorka koji je imao značajno višu stopu mRS 6 nakon tri meseca u poređenju sa kohortnim uzorkom Tuluza (15,1% prema 29,3 respektivno). Viši mortalitet u uzorku kohorte iz Beograda u skladu je sa rezultatima studija rađenih u drugim zemljama sa srednjim i niskim prihodima.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 327 referenci.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

Na osnovu Pravilnika o postupku provere autentičnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je verifikovana autentičnost doktorske disertacije „Uticaj parametara trombektomije na efikasnost tretmana akutnog ishemijskog moždanog udara nakon okluzije velikog krvnog suda“, autora Ivana Vukašinića, zaključeno je da je utvrđena podudarnost teksta 26%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, imena randomiziranih studija, takozvana opštih mesta i podataka, kao i prethodno objavljenih rezultata istraživanja doktoranda, koji su proizašli 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**

Ukupna učestalost dobrog kliničkog ishoda (mRS 0-2) i mortaliteta (mRS 6) iznosila je 49% i 18.3% redom. NIHSS skor pre lečenja bio je veći a DWI ASPECTS niži u grupi pacijenata sa opštom anestezijom u poređenju sa sedacijom/lokalnom anestezijom, sa uočenom statistički značajnom razlikom u univarijantnoj regresionoj analizi ( $p=0.001$  i  $p=0.002$  redom). Medijana proteklog vremena od dolaska u angio-salu do arterijske punkcije (AP) iznosio je 20 minuta (IQR=15-28) u grupi pacijenata sa opštom anestezijom, u poređenju sa 15 minuta (IQR=10-21) koliko je iznosio u grupi pacijenata sa sedacijom/lokalnom anestezijom ( $p=0.001$ ) bez statistički značajne razlike u praćenim ishodima. Embolizacija nove vaskularne teritorije (ENT) bila je značajno veća u grupi pacijenata sa sedacijom/lokalnom anestezijom primenom univarijantne logističke regresije ( $p=0.001$ ). Znak hiperintenznog krvnog suda (SVS) bio je statistički značajno povezan sa većom učestalošću parametra uspešne rekanalizacije mTICI 2b/3, što je procenjeno pomoću univarijantne i multivarijantno prilagođene regresione analize [OR=2.8; 95% CI, (1.05–5.74);  $p=0.03$ ]. Kliničko poboljšanje prvog dana bilo je veće u grupi pacijenata sa prisutnim SVS u poređenju sa grupom pacijenata sa odsustvom SVS, što je bilo značajno primenom multivarijantne regresione analize [OR 2.84; 95% CI, (-5.37 do -0.30);  $p=0.03$ ]. Medijana vremena od dolaska u centar do rekanalizacije bila je 127.5 minuta (IQR=93-178) kod pacijenata sa NIHSS >5 u poređenju sa 157 minuta (IQR=131-255) za pacijente sa NIHSS ≤5 što se pokazalo značajno u univarijantnoj regresionoj analizi ( $p=0.049$ ). ENT je bio značajno veći u grupi pacijenata sa NIHSS ≤5 procenjen univarijantnom regresionom analizom ( $p=0.05$ ). Mlađi pacijenti bili su učestaliji u grupi ASPECTS skorom ≤5. Postojala je niža stopa dobrog kliničkog ishoda kod pacijenata sa ASPECTS skorom ≤5 nakon tri meseca procenjen multivarijantnom regresionom analizom [OR 2.24, 95% CI (1.21-4.16);  $p=0.011$ ], ali je primenom MT postignuta značajna apsolutnu stopu dobrog kliničkog ishoda od 33%. Medijana vremena od AP do rekanalizacije iznosio je 43 minuta (IQR=27-67) za pacijente bez TO u poređenju sa 57 minuta (IQR=40-88) kod pacijenata sa TO što se pokazalo značajnim primenom univarijantne regresione analize ( $p=0.005$ ). Zabeležena je statistički značajna veća stopa dobrog kliničkog ishoda (mRS 0-2) za pacijente sa TO tokom tri meseca (66% u odnosu na 46.2%) primenom multivarijantne regresione analize [OR=0.34, 95%CI (0.11-1.01);  $p=0.052$ ], kao i niža stopa mortaliteta u grupi pacijenata sa TO (18%) u odnosu

na pacijente bez TO (19.9%) procenom multivarijantne regresione analize [OR=0.48, 95%CI (0.25-0.95); p=0.034]. Postojala je tendencija za bolji klinički ishod kod pacijenata kod kojih je učinjen stenting ekstrakranijalne promene, bez statističke značajnosti. Svi vremenski intervali od početka AIMU bili su znatno kraći u korist direktnog prijema, uključujući vreme od početka do rekanalizacije koji je iznosio 266 minuta (IQR=215-317) za direktni prijem u poređenju sa 322 minuta (IQR=277-364) za indirektno primljene pacijente (p<0.001). Zabeležena je statistički značajna viša stopa hemoragijske transformacije i niži mortalitet u grupi pacijenata sa indirektnim prijemom procenjeno univarijantnom regresionom analizom (p=0.003).

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

Tri nedavno objavljene RCT (SIESTA, ANSTROKE, GOLIATH) istraživala su povezanost GA i CS/LA sa ranim neurološkim poboljšanjem. Nije bilo dokaza koji bi potvrdili da je CS / LA superiorniji u poređenju sa GA. U stvari, nalazi su ukazali da je GA imao malu prednost u odnosu na CS / LA. Prezentovana studija pokazala je gubitak vremena u rasponu od 5 do 10 minuta u GA grupi u metrikama vremena do AP. Ipak, razlika u vremenu je na kraju neutralisana skraćanjem proceduralnih vremena. Vreme od ulaska u angio-salu do rekanalizacije bilo je približno jednako u obe grupe. Konačno, GA nije proizvela odlaganje rekanalizacije, što je u skladu sa nalazima ispitivanja SIESTA. Uprkos produženom vremenu početka do IV i početka arterijske punkcije u mono-kohortnoj studiji centra u Tuluzu, GA predstavlja standardni modalitet anestezije sa uspešnom stopom rekanalizacije (mTICI 2b/3: 79,5%), povoljnim kliničkim ishodima (Tromesečni mRs 0-2: 54%), uz stopu mortaliteta od 16%, što je u skladu sa pozitivnim parametrima nedavno objavljenim u RCT. Nisu uočene statističke razlike u ukupnim proceduralnim i post-proceduralnim komplikacijama između grupa GA i CS / LA, a zabeležene stope bile su slične onima zabeleženim u prethodnim RCT. Procenat ENT od 3-4% niži je u poređenju sa procentima zabeleženim u drugim RCT.

Objavljeno je nekoliko ispitivanja prediktivne vrednosti SVS + za rekanalizaciju. Pored toga, nekoliko nedavnih studija kombinovale je SVS i napredne tehnike snimanja kao što je mapiranje T2 \* i trodimenzionalna merenja tromba. U poređenju sa do sada najvećom objavljenom kohortom ovog tipa, prezentovana analiza pokazala je sličan odnos SVS + (76%) u poređenju sa 73% SVS + (73%). Ipak, publikacija zasnovana na manjoj kohorti od 30 pacijenata prijavila je niži procenat SVS + (53%), što se može objasniti razlikom u magnetnim poljima MR uređaja (1,5T u odnosu na 3T u prezentovanoj studiji) i / ili od

manjim uzorkom pacijenata. Prikazani nalazi ukazuju da je SVS + u korelaciji sa većom stopom uspešne rekanalizacije (85% u slučaju SVS + naspram 69% u slučaju SVS-). Do sada nijedna studija nije procenjivala prediktivnu vrednost SVS + za kliničko poboljšanje prvog dana. Prezentovano istraživanje sugerise da je SVS + povezan sa višim NIHSS tokom 24 sata poboljšanja nakon MT, sa medijanom od minus 6 bodova u SVS + naspram medijane minus 1 bod u SVS- ( $p = 0,01$ ). Jedna publikacija je pokazala da SVS + predstavlja prediktivni faktor povoljnog kliničkog ishoda (mRS 0-2) nakon 3 meseca [OR = 8,7; 95% IZ (1,1-69,4);  $p = 0,04$ ]. Dve studije sa procentom kardioembolijskog moždanog udara od 42% odnosno 64%, utvrdile su vezu između SVS + i podtipa kardioembolijskog moždanog udara. Suprotno ovome, publikovana meta-analiza nije pokazala korelaciju između hiperdenznosti tromba na CT i podtipa moždanog udara.

U prezentovanoj studiji, pacijenti lečeni MT čiji je NIHSS rezultat bio  $\leq 5$  postigli su reperfuziju mTICI 2b u 83,3% slučajeva, dok je reperfuzija mTICI 3 postignuta u 8,3% slučajeva (mTICI 2b / 3 91,6%), što je u skladu sa prethodnim studijama. Nije bilo značajne razlike u stopama TICI 2b / 3 između pacijenata sa višim i nižim NIHSS lečenim MT. U prezentovanoj studiji, u grupi sa niskim NIHSS 83,3% pacijenata imalo je dobar klinički ishod u poređenju sa 47,7% pacijenata u grupi sa višim NIHSS, uz značajnu statističku razliku ( $p=0.018$ ). Stepem velikog kliničkog poboljšanja i pogoršanja tokom 24 sata NIHSS bili su značajno viši u grupi NIHSS  $\leq 5$ . Što se tiče bezbednosnih ishoda, u prezentovanom istraživanju zabeležena je visoka stopa simptomatskog intrakranijalnog krvarenja (sICH) u poređenju sa drugim studijama, međutim sva ova krvarenja bila su na nivou hemoragijskog infarkta stepena III, pa stoga kliničko pogoršanje od 4 poena verovatno nije povezano sa samim krvarenjem, već sa kasnim kliničkim pogoršanje tipično za bolesnike sa niskim NIHSS sa LVO.

Najnoviji podaci iz objedinjene HERMES meta-analize pokazuju tendenciju ka povoljnom kliničkom ishodu kod pacijenata sa niskim ASPECTS. Ipak, broj pacijenata sa ASPECTS 0-4 bio je prilično nizak u ovoj meta-analizi 57/856 (7%) u MT uz najbolje medikamentozno lečenje (BMM) u poređenju sa 69/862 (8%) u BMM grupi, bez dostizanja statističke značajnosti u pogledu povoljnog ishoda [OR = 2,72, 95% IZ (0,89-8,33)]. U prezentovanoj studiji funkcionalna nezavisnost je bila značajno niža u grupi sa niskim ASPECTS-om (35%) u poređenju sa grupom višeg ASPECTS (53%), što je u skladu sa prethodnim studijama. Prezentovana studija pruža informaciju u pogledu sigurnosti MT za ove grupe pacijenata, kako je pokazala da uspešna rekanalizacija nije rezultirala značajnim

povećanjem sICH kod infarkta sa opsežnim infarktom, što je takođe demonstrirano u prethodnim studijama.

Podaci RCT su ograničeni u pogledu TO i stentinga cervikalnog dela ICA u akutnoj fazi tokom izvođenja MT. U prezentovanoj studiji stopa uspešne rekanalizacije kod TO (88%) bila je bez razlike u poređenju sa LVO bez TO. Povoljan ishod bio je značajno češći (95% CI, 0,25-0,95), a mortalitet ređi (95% CI, 0,11-1,01) u grupi TO. Razlog bi se mogao naći u potencijalno boljoj kolateralnoj cirkulaciji pacijenata sa TO, što je u korelaciji sa nivoom stenozе i hroničnim tokom aterosklerotske bolesti ICA kao najčešćeg od četiri podtipa TO (oko 75%). Viša stopa sICH u prezentovanoj studiji u grupi TO (8%) uporediva je sa prethodno objavljenim dokazima. Akutno stentiranje u nekim serijama bilo je povezano sa visokom stopom sICH, što može biti povezano sa upotrebom antiagregacione terapije neophodne kod implantacije stenta. Međutim, istraživači TITAN studije pokazali su da je akutno stentiranje ekstrakranijalne karotidne stenozе/okluzije povezano sa višom stopom reperfuzije i tendencijom ka boljim kliničkim ishodima. U prezentovanoj seriji nije pronađena statistička razlika između grupe bez akutnog tretmana cervikalne lezije i grupe akutno stentiranih pacijenata, iako je došlo do apsolutnog povećanja dobrog kliničkog ishoda u grupi sa stentiranjem cervikalne stenozе/okluzije od 10% do 15% (sa ili bez dilatacije balonom) u odnosu na konzervativni tretman ili samo dilatacijom balonom (PTA).

Povezanost vremena od pojave simptoma do početka MT i stepena invalidnosti nakon tri meseca je dobro dokumentovana. Prezentovana studija imala je za cilj procenu kako međubolnički transfer utiče na vreme do lečenja i funkcionalne ishode u rutinskoj kliničkoj praksi. U Tuluzu svi primarni AIMU centri za (PSC) upućuju pacijente iz obližnjih gradova. Beograd je gusto naseljen grad, na maloj udaljenosti između centara. Stoga će prezentovani rezultati biti podudarni sa iskustvom lečenja AIMU u gusto naseljenim oblastima. Srednje vreme direktnog transporta pacijenata u CSC bilo je 90 minuta, dok je srednje vreme indirektnog transporta bilo 222 minuta, što je više u poređenju sa prethodnim izveštajima. Iznenadjuće je da, uprkos razlici od približno 1,5 sata, u prezentovanoj studiji nije bilo razlike u stopama dobrih ishoda (mRS 0-2) između pacijenata koji su direktno ili indirektno transportovani. Nedavni sistematski pregled literature takođe nije pokazao kliničku razliku između dva načina transporta, podržavajući prezentovane rezultate. Štaviše, veća stopa smrtnosti je detektovana je u grupi sa direktnim transportom u odnosu na indirektnu grupu. Ovaj rezultat se može protumačiti u smislu ukupnog visokog mortaliteta u prezentovanoj



kohorti, prouzrokovane uzorkom beogradske kohorte kakav je očekivan u zemljama u razvoju.

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

1. **Vukasinovic I**, Darcourt J, Guenego A, Michelozzi C, Januel AC, Bonneville F, Tall P, Mrozek S, Geeraerts T, Olivot JM, Cognard C; Toulouse Stroke Group. "Real life" impact of anesthesia strategy for mechanical thrombectomy on the delay, recanalization and outcome in acute ischemic stroke patients. *J Neuroradiol* 2019;46(4):238-242. M22, impact factor=2,423
2. Darcourt J, Withayasuk P, **Vukasinovic I**, Michelozzi C, Bellanger G, Guenego A, Adam G, Roques M, Januel AC, Tall P, Meyrignac O, Rousseau V, Garcia C, Albucher JF, Payrastre B, Bonneville F, Olivot JM, Cognard C. Predictive Value of Susceptibility Vessel Sign for Arterial Recanalization and Clinical Improvement in Ischemic Stroke. *Stroke* 2019;50(2):512-515. M21a, impact factor=7,190

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

Doktorska disertacija "Uticaj parametara trombektomije na efikasnost tretmana akutnog ishemijskog moždanog udara nakon okluzije velikog krvnog suda" doktoranda Ivana Vukašinovića, predstavlja originalan naučni doprinos razumevanju uloge različitih parametara mehaničke trombektomije na tehničke i kliničke ishode, koji nisu definisani prethodnim RCT, kao što su optimalna vrsta anestezije, uticaj sastava ugrušaka na ishode procedure, indikacije za tretman voluminoznog moždanog udara i klinički blagog moždanog udara, optimalnom lečenju tandem okluzije i transportu pacijenta, tokom prve dve godine prakse u CSC u Beogradu i Tuluzu. Rezultati ove doktorske teze mogu pomoći u boljem razumevanju primene mehaničke trombektomije u realnim uslovima izvan ograničenja RCS i stoga biti korisni u daljim istraživanjima u ovoj oblasti.

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 Ivana Vukašinovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 20. april 2021. godine.

Članovi komisije:

Mentor:

---

Prof. dr Danica Grujičić

---

Prof. dr Christophe Cognard

---

Prof. dr Dejana Jovanović

Komentor:

---

Prof. dr Dragan Mašulović

---

Doc. dr Marko Ercegovac

---

Prof. dr Tatjana Pekmezović

---

Prof. dr Dragan Stojanov

