

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 07.03. 2016. godine, broj 5940/3 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena veličine infarkta miokarda analizom koronarnog protoka u bazalnim i u uslovima maksimalne hiperemije pomoću transtoraksne ehokardiografije”

kandidata mr dr Vojislava Gige, zaposlenog na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, kao lekar specijalista interne medicine. Mentori su Prof. dr Ana Đorđević – Dikić i Prof. Dr Dragana Šobić - Šaranović

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Bosiljka Vujisić - Tešić, redovni profesor, Klinike za kardiologiju KCS, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Branko Beleslin, vanredni profesor, Klinike za kardiologiju KCS, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. Prof dr Miloje Tomašević, vanredovni profesor, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Kragujevcu.

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

Doktorska disertacija mr sci Vojislava Gige napisana je na 106 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 15 tabela i 21 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su definisani osnovi parametri koji su ispitivani u doktorskoj disertaciji i to koronarna rezerva protoka (CFR) i dužina dijastolnog deceleracionog vremenena koronarnog protoka (DDT). Prikazani su fiziološki principi koji leže u osnovi koronarne rezerve protoka i dužine dijastolnog deceleracionog vremena koronarnog protoka, kao i različiti faktori koji utiču na njihovu vrednost u brojnim fiziološkim i patološkim stanjima. Ukratko su prikazane i različite tehnike za procenu ovih parametara uključujući i kratak opis prednosti i nedostataka pojedinih metoda. Posebno je istaknuto mesto transtoraksne Doppler ehokardiografije kao neinvazivne metode za procenu CFR i DDT koja je primenjivana u ovoj disertaciji.

U uvodu su pokazana i dosadašnja saznanja o vezi i uticaju infarkta miokarda u njegovoj akutnoj i hroničnoj fazi na vrednost koronarne rezerve protoka u infarktnoj koronarnoj arteriji. Prema dosada objavljenim radovima smanjenje koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji u hroničnoj fazi nakon uspešne reperfuzije odslikava ireverzibilno oštećenje mikrocirkulacije u infarktnoj zoni i samu veličinu infarkta miokarda. Ovo tvrđenje je dodatno potvrđeno činjenicom da je pri serijskom praćenju bolesnika poboljšanje koronarne rezerve protoka koje se dobija tokom vremena jasno povezano sa smanjenjem veličine infarkta miokarda, sugerišući da vrednost koronarne rezerve protoka u hroničnoj fazi infarkta odražava njegovu realnu veličinu. Pored koronarne rezerve protoka i drugi parametar koji se dobija iz zapisa koronarnog protoka, dužina dijastolnog deceleracionog vremena ukazuje na stepen oštećenja miokarda kako u akutnoj tako i u hroničnoj fazi. Skraćeno dijastolno deceleraciono vreme je odraz većeg oštećenja mikrocirkulacije, sa povećanom perifernom rezistencijom i smanjenjem perfuzionog pritiska. Imajući u vidu da postoji jasna povezanost između oštećenja

mikrocirkulacije i veličine infarkta može se zaključiti da se i dužina dijastolnog deceleracionog vremena, kao mera oštećenja mikrocirkulacije, takođe može koristiti za indirektnu procenu veličine infarkta miokarda.

Ciljevi rada su precizno definisani. Ciljevi doktorske teze bili su da se: 1) Utvrdi izvodljivost (feasibility) merenja koronarnog protoka i koronarne rezerve protoka neinvazivnom metodom transtoraksne Doppler ehokardiografije u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji. 2) Utvrdi vrednost koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji. 3) Uporede vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji. 4) Utvrdi veličina infarkta miokarda procenjena novom metodom na osnovu vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji i da se ovako izračunata veličina infarkta uporedi sa veličinom infarkta procenjenom na osnovu drugih metoda (enzimska, ehokardiografska i scintigrafska). 5) Utvrdi dužina dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj i referentnoj arteriji u bazalnim uslovima, kao i njihova povezanost sa veličinom infarkta miokarda. 6) Utvrdi značaj procene dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj i referentnoj arteriji u hiperemiji.

U poglavlju **Metodologija** navedeno je da je istraživanje prospektivno obuhvatilo 50 bolesnika sa prvim prednjim infarktom miokarda uspešno lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom u Sali za kateterizaciju Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Bolesnici su uključeni u studiju nakon 30 dana od infarkta miokarda. U opisu ispitivane populacije jasno i detaljno su definisani uključujući i isključujući kriterijumi za učešće u istraživanju. Svim bolesnicima je rađen standardni ehokardiografski pregled uz određivanje indeksa pokretljivosti zidova leve komore kao i ehokardiografsko određivanje koronarne rezerve protoka, dužine dijastolnog deceleracionog vremena u bazalnim i uslovima maksimalne hiperemije pomoću transtoraksne Doppler ehokardiografije. Merenja su vršena na prednjoj descendentnoj koronarnoj arteriji (infarktna arterija) i u desnoj koronarnoj arteriji (referentna arterija). Sva ehokardiografska ispitivanja su vršena u kabinetu za ehokardiografiju Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Volumeni i ejekciona frakcija leve komore su određivani pomoću SPECT perfuzione scintigrafije miokarda na odeljenju za nuklearnu kardiologiju Centra za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije po standardnim protokolima koji su detaljno opisani u ovoj doktorskoj tezi. Veličina infarkta

miokarda je određivana na osnovu veličine fiksnog perfuzionog defekta na SPECT perfuzionoj scintigrafiji miokarda, a kao drugi parametar za određivanje veličine infarkta miokarda je korišćena maksimalna vrednost enzima kreatin kinaze dobijena iz istorije bolesti. U poglavlju metodologija detaljno je opisan i novi model za procenu veličine infarkta miokarda merenjem koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji. Predstavljene su patofiziološke osnove na kojima se ovaj model bazira, kao i samo matematičko izvođenje formule za određivanje procenta mikrovaskularnog oštećenja (PMO) koje predstavlja meru veličine infarkta u ovom modelu.

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 170 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da je merenje koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji u hroničnoj fazi infarkta miokarda izvodljivo kod velikog procenta bolesnika. Merenje dužine dijastolnog deceleracionog vremena koronarnog protoka je takođe izvodljivo kod najvećeg broja bolesnika, mada je taj procenat nešto manji nego za određivanje koronarne rezerve protoka.

Zapaženo je da su vrednosti CFR u infarktnoj arteriji mesec dana od infarkta miokarda znatno niže u odnosu na vrednosti u referentnoj koronarnoj arteriji. Na osnovu prikazanih rezultata može se zaključiti da je ovo smanjenje vrednosti CFR u infarktnoj u odnosu na referentnu arteriju posledica smanjenog hiperemijskog odgovora na adenzin, obzirom da se brzine protoka u obe arteriji u bazalnim uslovima međusobno bitno ne razlikuju. Vrednost CFR u infarktnoj arteriji koreliše sa svim pokazateljima veličine infarkta kao i parametrima koji pokazuju stepen remodelovanja leve komore. Kao nezavistan prediktor vrednosti CFR u infarktnoj arteriji izdvaja se veličina perfuzionog defekta na SPECT scintigrafiji miokarda ukazujući upravo da vrednost koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji upravo odslikava

stepen oštećenja mikrocirkulacije u infarktu, a da manje zavisi od stepena remodelovanja leve komore. Ovo zapažanje dodatno potvrđuje i činjenica da nema korelacije između CFR u referentnoj arteriji i parametara remodelovanja leve komore. Određivanje CFR LAD može da posluži i za identifikaciju bolesnika sa velikim infarktom miokarda, i to CFR manji od 2.25, identifikuje ove bolesnike sa senzitivnošću od 79% i specifičnošću od 61%.

U ovoj tezi je pokazano da novi model za procenu veličine infarkta miokarda dobijen merenjem koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji uz određivanje procenta mikrovaskularnog oštećenja (PMO) odlično koreliše sa drugim pokazateljima veličine infarkta miokarda, naročito sa vrednostima fiksnog perfuzionog defekta na perfuzionoju scintigrafiji miokarda. Primenom Bland-Altmanovog modela pokazano je odlično slaganje ove dve metode za procenu veličine infarkta miokarda uz ravnomernu raspodelu u odnosu na nultu liniju. Pokazana je bolja korelacija PMO nego CFR LAD sa veličinom infarkta miokarda.

Dužina trajanja dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj arteriji je još jedan parametar dobije iz zapisa koronarnog protoka koji ukazuje na veličinu infarkta miokarda. Pokazano je da kraće trajanja DDT ukazuje na veći stepen oštećenja mikrocirkulacije, odnosno na postojanje većeg infarkta. Činjenica da su nezavisni prediktori DDT u infarktnoj arteriji srčana frekvencija i veličina fiksnog perfuzionog defekta na scintigrafiji miokarda jasno pokazuje da DDT reflektuje stanje mikrocirkulacije i u hroničnoj fazi infarkta miokarda. Vrednost DDT u infarktnoj arteriji manja od 886 msec može da ukaže na postojanje velikog infarkta miokarda sa senzitivnošću od 90% i specifičnošću od 62%. DDT u infarktnoj arteriji je znatno kraće nego DDT u referentnoj arteriji, međutim istovremeno određivanje DDT u obe arterije ne doprinosi značajno boljoj identifikaciji bolesnika sa velikim infarktom miokarda. U ovom istraživanju nije pokazana povezanost između veličine infarkta miokarda sa jedne strane i DDT bilo u infarktnoj bilo u referentnoj arteriju u uslovima maksimalne hiperemije sa druge strane.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ove doktorske disertacije pokazuju visoku izvodljivost merenja koronarne rezerve protoka u prednjoj descedentnoj (98%) i desnoj koronarnoj arteriji (87%). Ovako

visoka izvodljivost, veća od 90%, u zoni prednje descedentne koronarne arterije je pokazana i u drugim studijama (Nohtomi et al. 2003; Meimoun et al. 2005). Izvodljivost određivanja koronarne rezerve protoka u desnoj koronarnoj arteriji je nešto manja i kreće se od 55% (Voci et al 2002) do 87% (Lethen i sar, 2003).

Istraživanje ove doktorske disertacije i njeni rezultati ukazuju da je u hroničnoj fazi infarkta miokarda koronarna rezerva u infarktnoj arteriji znatno manja u odnosu na referentnu koronarnu arteriju mesec dana od uspešno reperfundovanog prvog prednjeg infarkta miokarda. Slično ovim rezultatima Stewart i sar. (1997) su pokazali znatno nižu vrednost koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji u akutnoj i subakutnoj fazi uspešno reperfundovanog infarkta miokarda, primenom pozitron emisone tomografije sa N-13 amonijumom kao obeleživačem, dok je studija Urena i sar (1994) pokazala da se ova razlika održava i tokom narednih 6 meseci. Prema rezultatima ove teze mehanizam odgovoran za niže vrednosti CFR u infarktnoj nego u referentnoj arteriji leži u smanjenom hiperemijskom odgovoru na adenzin, imajući vidu da su bazalne brzine koronarnog protoka u ovim arterijama gotovo identične. Smanjenje hiperemijskog odgovora su pokazale i studije na animalnim modelima u kojima je pokazano da je smanjen odgovor na hiperemijsku stimulaciju posledica smanjenja gustine kapilarne mreže u zoni infarkta sa jedne strane (Vanhaecke i sar. 1990) kao i remodelovanja arteriola sa zadebljanjem i zida i njihovom smanjenom reaktivnošću sa druge strane (Koudstaal et al. 2013). Dosadašnja istraživanja su pokazala korelaciju između vrednosti CFR u infarktnoj arteriji i veličine infarkta rano nakon infarkta (6 ± 3 dana) (van Herck et al. 2013). Dodatno, u ovom istraživanju pokazano je da vrednost CFR u infarktnoj arteriji značajno koreliše sa veličinom infarkta miokarda i u hroničnoj fazi.

Na osnovu vrednosti CFR u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji u ovoj disertaciji je predložen model za procenu veličine infarkta miokarda koji se zasniva na određivanju procenta mikrovaskularnog oštećenja. Ovaj model polazi od pretpostavke da je vrednost koronarne rezerve protoka kod zdravih osoba ista u sva tri krvna suda kako je i pokazano u prethodnim istraživanjima (Kern et al 1996; Ofili et al. 1993). Prema ovom modelu zona hroničnog infarkta se teorijski može podeliti na dve zone. Prvu predstavlja zona

nekrotičnog miokarda koja u bazalnim uslovima ima visoku mikrovaskularnu rezistenciju i nizak protok i praktično nema sposobnost da pri hiperemiji poveća protoka tj. koronarna rezerva protoka je jednaka jedinici, kako je ranije i pokazano (Recchia et al. 2009). Sa druge strane postoji unutar infarkta i zona vijabilnog miokarda čije su karaktersitike iste kao u zoni udaljenog neinfarktnog miokarda. Ovakav nalaz je potvrđen kod bolesnika sa hroničnim reperfundovanim prednjim infarktom miokarda gde je pokazano da je koronarna rezerva protoka u perfundovanim (vijabilnim) zonama ista kao i u udaljenom miokardu, primenom PET sa $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ kao obeleživačem koji se vezuje samo za vijabilan miokard (Marques et al. 2007). Kako infarkt miokarda predstavlja tkivo sa obe ove zone može se zaključiti da što je procenat vijabilnog tkiva u ožiljku veći to je i vrednost CFR u infarktnoj arteriji veća i obrnuta. Upravo su ove pretpostavke korišćene za razvoj modela za procenu veličine infarkta miokarda u ovoj tezi i pokazano je da tako određen procenat mikrovaskularnog oštećenja u potpunosti odgovara veličini fiksnog perfuzionog defekta na perfuzionoju scintigrafiji miokarda.

Prema rezultatima ovog istraživanja dužina dijasolnog deceleracionog vremena u bazalnim značajno koreliše sa veličinom infarkta miokarda, što je u saglasju sa rezultatima istraživanja Karatasakisa i sar (2004) kod bolesnika u hroničnoj fazi infarkta miokarda. Postoji obrnuta korelacija između DDT u infarktnoj arteriji i veličine infarkta miokarda sugerišući da što je stepen oštećenja mikrocirkulacije veći (veća veličina infarkta) čitava mikrocirkulacija se ponaša kao rigidan sistem u kome zbog smanjenje kapacitancije krvnih sudova brzo dolazi do izjednačavanja pritiska na dva kraja sistema što rezultuje skraćanjem DDT. Ovakva povezanost između oštećenja mikrocirkulacije i dužine DDT u infarktnoj arteriji je već ranije pokazana (Kitabata et al. 2009). Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da određivanje DDT u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteiji ne doprinosi značajno boljoj identifikaciji bolesnika sa velikim infarktom miokarda.

U doktorskoj tezi je pokazano da pri maksimalnoj hiperemiji dolazi do značajnog skraćanja DDT kako u infarktnoj tako i u referentnoj arteriji. Ovakav odgovor na hiperemiju je opisan i kod zdravih osoba (Rigo et al. 2003), a posledica je istovremenog povećanja protoka i skraćanja trajanja dijasole. Za razliku od studije Trifunovic i sar. (2014) u ovom

istraživanju nije postojala korelacija između DDT u hiperemiji i veličine infarkta što se može objasniti činjenicom da je reaktivnost mikrocirkulacije drugačija u akutnoj i hroničnoj fazi infarkta miokarda.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Giga V**, Dobric M, Beleslin B, Sobic-Saranovic D, Tesic M, Djordjevic-Dikic A, Stepanovic J, Nedeljkovic I, Artiko V, Obradovic V, Seferovic PM, Ostojic M.
Estimation of infarct size using transthoracic Doppler echocardiographic measurement of coronary flow reserve in infarct related and reference coronary artery. Int J Cardiol 2013; 168: 169-75.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Procena veličine infarkta miokarda analizom koronarnog protoka u bazalnim i u uslovima maksimalne hiperemije pomoću transtoraksne ehokardiografije**” dr Vojislava Gige predstavlja originalni naučni doprinos u primeni analize koronarnog protoka radi procene veličine infarkta miokarda u njegovoj hroničnoj fazi. Ovim istraživanjem proširene su mogućnosti primene analize koronarnog protoka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Navedeni rezultati ove doktorske teze pokazuju povezanost različitih parametara koji se dobijaju iz ehokardiografskog zapisa koronarnog protoka u bazalnim i u uslovima maksimalne hiperemije sa veličinom infarkta miokarda. Prikazani novi model za procenu veličine infarkta određivanjem procenta mikrovaskularnog oštećenja na osnovu koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji u potpunosti odgovara standardnim metodama perfuzione scintigrafije miokarda kojima se određuje veličina oštećenja i pruža klinički relevantnu informaciju. Rezultati ove teze takođe dodatno rasvetljavaju i pojedine patofiziološke mehanizme koji su odgovorni za izmenjenu koronarnu mikrocirkulaciju u hroničnoj fazi infarkta miokarda.

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 Vojislav Gige i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20.04.2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Bosiljka Vujisić-Tešić

Prof. dr Branko Beleslin

Prof. dr Miloje Tomašević

Mentor:

Prof. dr Ana Đorđević-Dikić

Komentor:

Prof. dr Dragana Šobić-Šaranović
