

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**ИЗБОРНОМ ВЕЋУ**

**ПРЕДМЕТ: ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ  
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу, одржаној дана 01.07.2011. године, одлуком бр. 01-4645/3-23 формирана је комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом "Фракциона резерва протока као метод одређивања хемодинамске значајности граничних стеноза коронарних артерија" кандидата мр сци. др Ивана Симића, у следећем саставу:

- 1) Проф. др Милан Недељковић, ванредни професор за ужу научну област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду, председник
- 2) Проф. др Милоје Томашевић, ванредни професор за ужу научну област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, члан
- 3) Проф. др Владимир Јаковљевић, ванредни професор за ужу научну област Физиологија, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију мр сци. др Ивана Симића и подноси Изборном већу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### **2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Докторска дисертација кандидата мр сци. др Ивана Симића под насловом "Фракциона резерва протока као метод одређивања хемодинамске значајности граничних стеноза коронарних артерија" представља прву студију која се бавила одређивањем фракционе резерве протока код пацијената са граничним стенозама коронарних артерија и интермедијерним Duke Treadmill Score-ом (DTS).

Проблем одређивања хемодинамске значајности стеноза на коронарним артеријама је од суштинског значаја за постављање индикације за неку од реваскуларизационих процедура у интервентној кардиологији. У пракси се она најчешће своди на ангиографску, дакле визуелну процену од стране оператора након селективне коронарографије. Ова претпостављена аналогија између ангиографског и хемодинамског значаја стенозе је адекватна код субоклузивних, "тесних" стеноза или пак оних које су дијаметра мањег од 30%. Међутим, код стеноза граничног степена тј оних од 30 до 70% одлука је крајње комплексна. У овим случајевима се интервентни кардиолози ослањају на резултате неинвазивних функционалних тестова а то је, у нашем случају, по правилу тест физичким оптерећењем. Да би се њихови резултати учинили што објективнијим, направљени су бројни скорови од који је најчешће примењиван Duke Treadmill Score (DTS). Уколико је и он код пацијента са граничном стенозом такође у интермедијерном опсегу, одлука о реваскуларизацији је крајње комплексна.

Након пионирских радова твораца теорије о FFR Nico Pijls-a Bernard-a de Bruyn-a из средине деведесетих којима се у компарирани резултати тестова оптерећења са FFR није било нових научних покушаја на овом плану, нарочито не са DTS а нарочито не са његовим интермедијерним опсегом, тако да је ова студија учинила значајан допринос у решавању овог дијагностичког проблема.

### **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline " и "Cochrane database of systematic reviews " помоћу следећих кључних речи: "FFR", "intermediate Duke treadmill score", "intermediate stenosis of coronary artery", "coronary circulation", утврђено је да до сада није спроведена

студија у којој је испитиван FFR код пацијената са граничним стенозама коронарних артерија и интермедијерним DTS, по форми и садржини идентична овој студији.

На основу наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата мр сци. др Ивана Симића, под насловом "Фракциона резерва протока као метод одређивања хемодинамске значајности граничних стеноза коронарних артерија" представља резултат оригиналног научног рада на пољу изучавања функционалне значајности стеноза код пацијената са граничним стенозама коронарних артерија и интермедијерним DTS.

### 2.3. Преглед остварених резултата кандидата у одређеној научној области

Обзиром да је ова студија интердисциплинарног карактера т.ј. да је спој интервентне кардиологије и коронарне физиологије, треба рећи да је кандидат мр сци. др Иван Симић лекар специјалиста интерне медицине, запослен као интервентни кардиолог на Одсеку Интервентне кардиологије Центра за кардиологију Клинике за Интерну медицину КЦ Крагујевац али и да је по основној научној вокацији физиолог са одбрањеном магистарском тезом под називом: " Утицај 3,4-метилendioксиметамфетаминa на антиоксидантни статус различитих структура мозга пацова" на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2003. године под менторством Проф. др Б. Пешића са катедре за Патолошку физиологију а под коменторством Пук. проф. др Ж. Маличевића са Института за медицинска истраживања ВМА, где је магистарски рад и спроведен. Из те сарадње проистекла су 3 научна рада у часописима од националног значаја:

1. Ninkovic M., Malicevic Z., Selakovic V., **Simic I.**, Vasiljevic I. N-methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine-induced hepatotoxicity in rats: oxidative stress after acute and chronic administration. *Vojnosanitetski Pregled*, 2004; 61(2): 125-31. **(M52-1,5 бод)**
2. **Simic I.**, Malicevic Z. The acute effects of 3, 4- methylenedioxyamphetamine on oxidative stress in rat brain. *Medical Review*, 2008; (5-6): 222-225. **(M51-2 бода)**
3. **Simic I.**, Malicevic Z. The acute and subchronic effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine on body temperature in rats. *Medical Review*, 2009;(3-4):124-127. **(M51-2 бода)**

У овим радовима испитиван је утицај популарне дроге екстази на оксидоредукциони стрес у различитим структурама мозга пацова и јетри, као и утицаја на телесну температуру пацова при различитим дозама и режимима апликације дроге, при чему је кандидат овладао методологијом научно истраживачког рада.

По добијању специјализације и преласку у Центар за кардиологију, кандидат је објавио један рад из области кардиологије у часопису од међународног значаја:

4. Ignjatovic VS, Petrovic N., Miloradovic V., Ignjatovic S., Cokanovic V., Grdnic A., **Simic I.**, Petrovic I., Nikolic S., Andjelkovic A., Paramentic D., Ignjatovic S. The influence of bisoprolol dose on AD - induced aggregability in patients on dual antiplatelet therapy. Coron Artery Dis, 2010; 21(8):472-476. **(M23-3 бода)**

Ова студија се бавила испитивањем утицаја селективног бета блокатора бисопролола и његових различитих доза, као и ризикофактора, конкомитатнтне терапије и појединих лабораторијских параметара на агрегабилност тромбоцита. Потврђена је позитивна корелација растућих доза биспоролола и ADP-индуковане тромбоцитне агрегабилности код пацијената на двојној антиагрегационој терапији.

Кандидат је објавио и већи број апстраката и приказа случаја из области интервентне кардиологије у зборницима међународних научних скупова (категорија M30). Неки од њих су:

1. Miloradovic V. Jagic N, **Simic I**, Tasic M. Protected distal left main stem reconstruction in center without surgical support. Interventional Cardiolozg Workshop III. Complex Coronary Angioplasty up to Chronic total Occlusions 2007, Belgrade **(M34- 0,5 бода)**
2. Jagic N, Miloradovic V, **Simic I**, Zdravkovic V. Complex bifurcation stenting of LAD/DG with bare metal stents. Interventional Cardiology Workshop III. Complex Coronary Angioplasty up to Chronic total Occlusions 2007, Belgrade **(M34- 0,5 бода)**
3. Iric Cupic V, Djurdjevic P, Cupic B, Catovic S, Davidovic G, **Simic I**, Miloradovic V. The effect od two years statin therapy in patients with hyperlipidemia. XVI Конгрес удружења кардиолога Србије. Београд, 2007. **(M34 - 0,5 бода)**
4. Тасић М., Милорадовић Б., Јагић Н., **Симић И.**, Јаковљевић В., Ђурић Д., Анђелковић Н. Повезаност хомоцистеина и степена атеросклерозе код болесника са исхемијском болести срца. XVI Конгрес удружења кардиолога Србије са међународним учешћем. Београд, 2007. **(M34 - 0,5 бода)**
5. Милорадовић В., Јагић Н., **Симић И.**, Милорадовић М., Здравковић В., Ирић-Ђупић В. Перкутане коронарне интервенције у центрима без кардиохирушке подршке-искуство катетеризационе лабораторије КЦ Крагујевац. XVI Конгрес удружења кардиолога Србије. Београд, 2007. **(M34-0,5 бода).**

#### **2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Циљеви истраживања идентични су са одобреним у пријави тезе.

Докторска дисертација мр сци. др Ивана Симића се састоји од 120 страна и садржи следећа поглавља: Увод, Радну хипотезу, Циљеве истраживања, Материјал и методе, Резултате истраживања, Дискусију, Закључке и Литературу. Рад садржи: 8 слика, 35 табела, 18 графикана и 310 литературних навода из иностраних публикација.

У уводном делу кандидат је опсежно, јасно и прецизно, користећи најсавременије литературне податке изложио савремена сазнања о неинвазивним и инвазивним техникама морфолошког испитавања стеноза на коронарним артеријама, њиховог неинвазивног функционалног испитивања путем теста физичким оптерећењем и инвазивног функционалног испитивања путем одређивања фракционе резерве протока (FFR).

Материјал и методологија рада, подударни са наведеним у пријави дисертације, презентовани су на одговарајући начин и врло прецизно. Начин селектовања пацијената у испитиваној групи, инклузиони и ексклузиони критеријуми, описани су врло детаљно, као и техника самог одређивања FFR путем специјалних интракоронарних жица за регистровање интракоронарног притиска у условима максималне хиперемije постигнуте интракоронарном апликацијом нитроглицерина и аденозина у дефинисаним дозама. Треба истаћи и да је кандидат у контролној групи издвојио посебну субпопулацију пацијената код којих је испитаивао FFR на артеријама донорима колатерала за оклудиране артерије након прележаног инфаркта миокарда, корелирајући функционалну значајност стеноза са степеном развијености колатерала и ултразвучно процењеном кинетиком миокарда погођеног инфарктом. Такође у посебној субпопулацији пацијената испитивана је и дијагностичка прецизност IC3D софтвера за тродимензионалну визуелизацију стеноза, користећи FFR као златни стандард хемодинамског испитивања.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани са 35 табела и 18 графикана, укључујући и оне код којих је путем ROC крива дефинисана сензитивност и специфичност појединих начина испитивања значајности стеноза (ангиографска процена, дводимензионални и тродимензионални софтверски приказ) при њиховим демаркационим вредностима. Утврђено је да је ангиографска процена од само умереног дијагностичког значаја са тенденцијом да прецењује степен стенозе а да су софтверски моделирајући програми сасвим непоздани са тенденцијом да подцењују степен стенозе. ROC кривом је утврђено да DTS нема добру дијагностичку прецизност у читавом опсегу који се традиционално сматра интермедијерним, при чему је дефинисана вредност скорa од -0,5 (и ниже) са задовољавајућом сензитивношћу и специфичношћу. Од горепомнутих секундарних истраживачких циљева, није потврђена корелација FFR и степена развијености колатерала и кинетике припадајућег миокарда, али је потврђена јасно већа средња вредност FFR код дијабетичара. На крају, учињена је и анализа FFR дијагностике по моделу цена-ефикасност у нашим условима и развијен одговарајући модел одлучивања у испитиваној популацији пацијената.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

Закључци су систематично изведени са јасним бројчаним параметрима (сензитивност и специфичност, параметри корелације, дијагностички опсег).

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација под насловом "Фракциона резерва протока као метод одређивања хемодинамске значајности граничних стеноза коронарних артерија", по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

- 1) У случају пацијената са једносудовном болешћу и интермедијерним стенозама на коронарним артеријама садашњи опсег Duke Treadmill Score-а у коме се тест може сматрати граничним од -10 до +4 се показао као преширок. Студијом која је користила FFR као златни стандард хемодинамског испитивања смо показали да се код ових пацијената мора повисити критеријум и за демаркациону вредност позитивности теста узети DTS мањи од -0,5 (сензитивност=0,769 а специфичност=0,556).
- 2) Ангиографска процена може бити од само умереног али никако поузданог дијагностичког значаја (сензитивност=0,727 специфичност=0,563) уз постојање слабе негативне корелације са FFR ( $r = -0,245$   $p = 0,038$ ).
- 3) Дводимензионална квантитативна коронарна ангиографија (QCA) и тродиманзионална софтверска анализа IC3D показале су лошу корелацију са FFR (QCA:  $r = -0,072$   $p = 0,148$ ; IC3D:  $r = -0,365$   $p = 0,080$ ) па се не могу сматрати поузданим допунским алатом у одрађивању значајности стеноза (QCA: сензитивност=0,455 специфичност=0,643; IC3D: сензитивност=0,140 специфичност=0,420). Такође је нађено да ова два софтверска метода не корелирају међусобно ( $r = 0,203$   $p = 0,330$ ) али да и један и други корелирају са ангиографском проценом степена стенозе (QCA:  $r = 0,406$   $p < 0,0005$ ; IC3D  $r = 0,548$   $p < 0,005$ ).
- 4) Није нађена међузависност кинетике зида инфарктне артерије и развијености колатерала са FFR резултатом на интермедијерној стенози донорске артерије у субпопулацији пацијената код којих је она испитивана. Међутим, примећено је да је FFR код дијабетичара значајно већа у односу на недијабетичаре ( $p = 0,18$ ) указујући на

негативан ефекат ове болести на развој колатерала и микроциркулацијом дефинисани вијабилитет миокарда.

- 5) Анализа цена-ефикасност указује да је, за разлику од западних земаља, FFR дијагностика код нас још увек релативно скупа и недоступна свим пацијентима, намећући потребу за јасном стратификацијом односа цене и ефикасности за сваког појединачног пацијента уз модел одлучивања у нашим условима, схематски приказан у докторату.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Стенозе граничног опсега на коронарним артеријама веома су чест налаз на коронарографији и представљају велики дијагностички изазов са великом могућношћу дијагностичке и терапијске грешке. Како је коронарна болест најчешћи узрок смрти савременог човека а нарочито у Србији, ово може имати озбиљне медицинске и социоекономске последице.

Овом студијом је, по први пут у научној јавности, испитиван интермедијерни опсег DTS код пацијената са интермедијерним стенозама користећи инвазивно функционално FFR испитивање и дат значајан допринос у сагледавању дијагностичке прецизности овог скорa, као и степена стенозе процењеног визуелно али и дво и тродимензионалним софтверским моделирањем. Показано је да је у испитиваној популацији пацијената императив одређивање FFR и да се ни једна реваскуларизациона процедура код њих не би смела индиковати без ове инвазивне функционалне дијагностике.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Коначни резултати истраживања биће представљени на научним скуповима у форми постер или усмене презентације а планирано је и објављивање 4 научна рада изведених из ове докторске дисертације од којих бар 2 у часописима од међународног значаја.

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом "Фракциона резерва протока као метод одређивања хемодинамске значајности граничних стеноза коронарних артерија" кандидата мр сци. др Ивана Симића, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно замишљеној методологији и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне, недовољно проучене и третиране проблематике.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата мр сци. др Ивана Симића под менторством Доц. др Владимира Милорадовића, представља оригинални научни допринос од изузетног клиничког и научног значаја у дијагностиковању и индикацији за третирање коронарних пацијената са граничним стенозама коронарних артерија.

Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом "Фракциона резерва протока као метод одређивања хемодинамске значајности граничних стеноза коронарних артерија" кандидата мр сци. др Ивана Симића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

- 1) Проф. др Милан Недељковић, ванредни професор за ужу научну област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду, председник

-----

- 2) Проф. др Милоје Томашевић, ванредни професор за ужу научну област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, члан

-----

- 3) Проф. др Владимир Јаковљевић, ванредни професор за ужу научну област Физиологија, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, члан

-----

Крагујевац, 22.08.2011.