

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

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:

„Analiza uticaja zamene aortne valvule kod pacijenata sa umerenom mitralnom regurgitacijom i kalcifikovanom aortnom stenozom: meta-analiza“

kandidata dr Ilije Bilbije, zaposlenog u Klinici za kardiohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Svetozar Putnik.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Miloš Velinović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Tatjana Pekmezović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Aleksandar Redžek, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

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 Ilije Bilbije napisana je na ukupno 72 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 4 tabele i 26 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i izjave o autorstvu.

U **uvodu** je definisano šta je to aortna stenozna i opisana je njena etiologija i patofiziologija. Posebna pažnja obraćena je na epidemiologiju ove bolesti. Na adekvatan način prikazana je procena težine aortne stenozne i opisane indikacije za operativno lečenje prema poslednjim važećim preporukama.

Zatim, razmotrena je i opisana etiologija i patofiziologija funkcionalne mitralne insuficijencije. Posebno je objašnjena priroda često udružene mitralne regurgitacije kod

bolesnika sa teškom aortnom stenozom te njene implikacije na ishod lečenja. Jasno je predstavljen nedostatak preporuka za tretman funkcionalne mitralne insuficijencije, naročito u slučaju mitralne regurgitacije umerenog stepena.

Takođe, dat je i osvrt na operativno lečenje višestruke valvularne bolesti sa posebnim naglaskom na perioperativni rizik kao i dugoročnu prognozu ovako tretiranih pacijenata.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani. Sastoje se pokušaja da se pruže odgovori na pitanja da li nakon zamene stenotične aortne valvule dolazi do značajne promene udružene umerene mitralne regurgitacije bez posebne procedure na mitralnoj valvuli. Zatim, da li u ovim slučajevima dolazi do reverznog remodelovanja leve komore, te da li ima razlike u dugoročnom preživljavanju bolesnika kojima je samo zamenjena aortna valvula u odnosu na stepen preoperativno prisutne udružene mitralne insuficijencije.

U poglavlju **metode** navedeno je da se radi o sistematskom pregledu literature sa meta-analizom. Detaljno je opisan način pretrage literature po ključnim rečima uz jasno definisane kriterijume za uključenje odnosno isključenje pronađenih publikacija iz dalje analize. Pretraga je izvršena u skladu sa PRISMA strategijom po preporukama Cochrane kolaboracije kroz Pubmed, Scopus i WoS baze podataka. Dodatno je pretraga proširena i na baze najpoznatijih naučnih časopisa iz date oblasti. Obuhvaćeni su svi članci i studije od početaka baza zaključno sa 31. majem 2019. godine. Opisan je način ekstrakcije podataka i sistematska procena rizika pristrasnosti. Detaljno je opisana meta-analiza ekstrahovanih podataka koja je izvršena prema QUORUM preporukama. Pored ispitivanja podataka o intenzitetu mitralne regurgitacije pre i postoperativno analizirane su i dimenzije leve komore, ejectiona frakcija, dijametar mitralnog prstena te kratkororočno i dugoročno preživljavanje. Ispitivano je i prisustvo heterogenosti među studijama radi preciznijeg tumačenja rezultata.

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

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz sagledavanje podataka pojedinačnih publikacija u skladu sa procenjenim kvalitetom i rizikom pristrasnosti po različitim aspektima. Razmotreni su detaljno argumenti za i protiv intervencije na mitralnoj valvuli u datim okolnostima.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada i daju odgovore na pitanja iz ciljeva istraživanja.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 83 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Proverom originalnosti doktorske disertacije preko programa iThenticate utvrđeno je da vrednost Similarity indeksa iznosi 6%. U najvećoj meri (za 3% podudarnosti) odgovoran je upravo naučni rad objavljen od strane doktoranda u sklopu rada na doktorskoj disertaciji – naveden u odlomku E. Ostalih 3% podudarnosti proizilaze iz navedenih ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenju literaturi i rezultata ekstrahovanih iz prethodno objavljenih članaka koji su predmet istraživanja s obzirom da se radi o meta-analizi.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Detaljno opisanom pretragom literature na kraju je dobijeno 27 publikacija sa ukupno 4452 pacijenta koje su uključene u meta-analizu. Od njih 23 članka sa ukupno 2497 bolesnika prikazali su podatke o mitralnoj regurgitaciji preoperativno i postoperativno, tri publikacije su dale samo podatke o mortalitetu i dugoročnom preživljavanju a jedna je obrađivala specifično dimenzije mitralnog anulusa. Nije bilo randomizovanih studija, sve su bile opservacione, pretežno retrospektivnog karaktera. Generalno, kod većine publikacija procenjen je visok rizik od pristrasnosti sa aspekta uključivanja pacijenata i kod detekcije ishoda.

Meta-analizom svih podataka o mitralnoj regurgitaciji pre i nakon zamene aortne valvule pokazano je značajno smanjenje stepena mitralne insuficijencije postoperativno i kada je kao ishod posmatran nalaz teške (RR 1.65; 95% CI 1.36-2.00; $p < 0.00001$) odnosno umerene i teške mitralne regurgitacije kompozitno (RR 2.11; 95% CI 1.41-3.15; $p = 0.0003$). Rezultat se održao i po isključivanju iz analize studija sa visokim rizikom pristrasnosti u izveštavanju. Ovaj efekat je bio znatno više izražen u grupi pacijenata starijih od 70 godina. Prosečna promena u stepenu mitralne regurgitacije iznosila je 0.46 (WMD; 95% CI 0.35-0.57; $p < 0.00001$). Pojedinačno gledano poboljšanje je nastupilo kod nešto više od polovine pacijenata (56.1%).

Ejekciona frakcija je nakon operacije pokazala blagi porast, ali bez statističke značajnosti, nezavisno da li se radilo o ulazno boljoj ili lošijoj funkciji leve komore. Sa druge strane, enddijastolni dijametar leve komore pokazao je značajno smanjenje već u ranom postoperativnom periodu. Takođe, došlo je do jasne redukcije u dijametru mitralnog anulusa.

Relativni rizik od tridesetodnevnog mortaliteta kod ovih pacijenata iznosio je oko 5%. Kod bolesnika sa preoperativno prisutnom mitralnom regurgitacijom 2-3+ hospitalni mortalitet je

bio značajno veći u poređenju sa onima kod kojih je iznosila 0-1+ ($p < 0.0001$). Takođe i petogodišnje preživljavanje ove grupe pacijenata bilo je znatno lošije ($p < 0.00001$).

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Na temu sekundarne mitralne regurgitacije udružene sa aortnom stenozom nema mnogo objavljenih studija. Većina dosadašnjih publikacija problem je sagledavala retrospektivno, uglavnom kroz manje serije bolesnika, te nisu bile ni u mogućnosti da donesu relevantne zaključke. U pokušaju da se na osnovu postojećih podataka utvrde smernice za rešavanje ovog problema do sada je objavljeno nekoliko pregleda literature. Kod studije od strane Ungera i saradnika iz 2009. godine radilo se o pregledu dotadašnje objavljene literature. U radu su prikupljeni i prikazani rezultati nekolicine prethodnih retrospektivnih studija. S obzirom da se nije radilo o sistematskom pregledu suština publikacije je bila proširena diskusija na temu već prikazanih rezultata pojedinačnih studija uz razmatranje patofiziologije sekundarne mitralne regurgitacije. Osim što metode pretrage i uključivanja studija u pregled nisu jasno navedene najveći nedostatak je to što pregled literature nije uključivao ekstrakciju podataka i meta-analizu. Sledeće godine objavljen je rad od strane Alghamdija i saradnika (2010.). Metodološki mnogo bolje zasnovan njihov pregled literature izvršen je sistematski uz uključenu i meta-analizu podataka. Radom je obuhvaćeno 13 studija sa ukupno 2113 pacijenata. U rezultatima meta-analize pokazan je trend ka smanjenju mitralne regurgitacije postoperativno, ali bez statistički utvrđene značajnosti. Kod Bilbije se zadržao isti trend, ali uz jasno dokazano značajno poboljšanje mitralne insuficijencije. Kao kontrast, u Alghamdijevoj studiji kod samo 1% bolesnika registrovano je pogoršanje preoperativnog nalaza za razliku od 8.6% kod Bilbije. Potrebno je naglasiti da Bilbijino istraživanje, osim što je obuhvatilo dvostruko više članaka i pacijenata (27 članaka, 4452 pacijenta), u obradu je uključilo pored svih pronađenih od strane Alghamdija i kasnije objavljene publikacije koje su metodološki bile nešto bolje izvedene. Zanimljiv je i podatak da je u okviru istog vremenskog perioda obuhvaćenog Alghamdijevom studijom Bilbija pronašao i uključio dodatna dva članka (Caballero-Borrego 2008. i Waisbren 2008.) sa ukupno 380 pacijenata koji su promakli Alghamdiju i saradnicima. Sa aspekta dugoročnog preživljavanja Alghamdi u svojoj analizi nije pronašao razliku u odnosu na preoperativni stepen mitralne insuficijencije koju je Bilbija pokazao.

Poslednji pregledni članak objavljen je 2014. od strane Ramakrishne i saradnika. U ovom slučaju radilo se o ekspertskom pregledu literature. Iako je diskusija bila dobro razrađena uz

detaljno razmatranje patofiziologije i razvoja funkcionalne mitralne insuficijencije te njenih implikacija na ishod bolesnika, jedan od nedostataka studije je to što nije izvršen sistematski pregled literature. Pored toga člankom su obuhvaćeni osim hirurških i bolesnici sa transkateterski zamenjenom aortnom valvulom. Ovakvo proširenje razmatrane populacije znatno utiče na relevantnost podataka, a posebno iz njih izvedenih zaključaka. Kao i kod Ungera 2009. i ovog puta radilo se o pregledu literature bez meta-analize.

Nedostatak preporuka za tretman mitralne regurgitacije u datoj situaciji ilustruje i članak koji je objavio Kowalowka sa saradnicima 2016. Kroz formu tripartitnog pitanja izvršena je pretraga literature i izdvojeno 9 radova. Njihovi rezultati su samo upoređeni i uporedno predstavljeni. Nije rađena ekstrakcija podataka niti meta-analiza.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Bilbija I., Matkovic M., Cubrilo M., Aleksic N., Milin Lazovic J., Cumic J., Tutus V., Jovanovic M., Putnik S., The prospects of secondary moderate mitral regurgitation after aortic valve replacement —meta-analysis, International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020;17(19):7335

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Analiza uticaja zamene aortne valvule kod pacijenata sa umerenom mitralnom regurgitacijom i kalcifikovanom aortnom stenozom: meta-analiza“ dr Ilije Bilbije, kao prvi ovakav rad koji je pokazao jasne rezultate predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju sekundarne mitralne regurgitacije udružene sa aortnom stenozom i posebno u sagledavanju njene sudbine nakon zamene aortne valvule.

Svi do sada objavljeni radovi na tu temu pojedinačno, pa ni u ranijim preglednim člancima, nisu mogli ukazati na sudbinu funkcionalne mitralne insuficijencije, njen uticaj na ishod i potrebu za njenim hirurškim adresiranjem. Ova meta-analiza konačno je skupila dovoljno podataka i dala odgovore na ova pitanja.

Njeni rezultati pomoći će da se jasno formulišu nedostajuće preporuke za tretman mitralne regurgitacije kod ove specifične grupe bolesnika što će olakšati operativno planiranje, povećati sigurnost pacijenata i poboljšati dugoročne ishode.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je pažljivo izabran, a metodologija rada 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 Ilije Bilbije i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 9.4.2021.

Članovi Komisije:

Prof. dr Miloš Velinović

Prof. dr Tatjana Pekmezović

Prof. dr Aleksandar Redžek

Mentor:

Prof. dr Svetozar Putnik
