

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2018 godine, broj 5940/11-PD, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Evolucija umerene i umerene do teške sekundarne mitralne regurgitacije kod bolesnika koji su operisani zbog teške aortne stenozе“

kandidata dr Petra Dabića, zaposlenog u Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu. Mentor je prof. dr Rade Babić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Nebojša Tasić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Biljana Putniković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Milorad Borzanović, profesor Medicinskog fakulteta u Prištini
sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

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 dr Petra Dabića je napisana na ukupno 115 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 7 tabela, 2 grafikona i 7 šema. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, izjavu zahvalnosti i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je naglašeno da je u centru istraživanja evolucija udružene sekundarne (funkcionalne) mitralne regurgitacije (umerene i umerene do teške), kod pacijenata koji su operisani zbog teške stenozе aortnog zaliska. Prirodni tok ove funkcionalne regeurgitacije je nepredvidljiv, bez postojanja jasno definisanih preoperativnih obeležja, koja mogu anticipirati

udaljeni ishod. Istraživanje treba da pomogne u razrešavanju dileme da li je neophodno istovremeno operisati umerenu i umereno do tešku mitralnu regurgitaciju u trenutku zamene obolelog aortnog zaliska.

Metod koji je, u ovom istraživanju, izabran za procenu evolucije udružene sekundarne mitralne regurgitacije je analiza preoperativnih i postoperativnih ehokardiografskih parametara. Prikazano istraživanje uključuje široki spektar ehokardiografskih parametara, koji reprezentuju funkcionalne i strukturne karakteristike srca: maksimalni gradijent pritiska nad aortnim zaliskom/protežom, srednji gradijent pritiska nad aortnim zaliskom/protežom, površina otvora aortnog zaliska, dijametar leve komore na kraju dijastole, dijametar leve komore na kraju sistole, debljina međukomorskog septuma, debljina zadnjeg zida leve komore, dijametar leve pretkomore, e젝ciona frakcija leve komore, stepen mitralne regurgitacije, stepen trikuspidne regurgitacije i sistolni pritisak u desnoj komori.

Nakon definisanja sekundarne (funkcionalne) mitralne regurgitacije kod bolesnika koji su operisani zbog teške aortne stenoze, autor je uporedio ehokardiografske vrednosti pre i posle operacije.

Uvodni deo disertacije takođe sadrži osnovne anatomske i funkcionalne karakteristike degenerativne, kalcifikovane, aortne stenoze, kao i anatomiju, patofiziologiju i dijagnostičku procenu funkcionalne mitralne regurgitacije. Autor je, takođe, u uvodnom delu istakao funkcionalni kontinuitet aortnog i mitralnog zaliska, opisan u sklopu dinamičkog balansa aortomitralne spojnice.

Ciljevi rada su precizno definisani. Cilj istraživanja je da se ispita evolucija umerene i umereno do teške sekundarne mitralne regurgitacije nakon izolovane hirurške zamene teško stenoziranog aortnog zaliska, i da se identifikuju prognostički parametri za perzistentnu postoperativnu mitralnu regurgitaciju. Upoređivanjem ehokardiografskih parametara pre i posle operacije, kao i analizom demografskih i kliničkih obeležja pacijenata, ostvaruje se cilj - formulisanje preporuke – da li je potrebno operisati umerenu i umereno do tešku sekundarnu mitralnu regurgitaciju, istovremeno sa hirurškom zamenom aortne valvule.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji koja je retrospektivna, opservaciona, deskriptivna i po tipu studija slučajeva i kontrole. Istraživanje je vršeno u Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“. Preoperativne i postoperativne transtorakalne ehokardiografske preglede radili suiskusni kardiolozi. Ova studija je sprovedena u skladu sa

Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“. Svi ispitani pacijenti su dali usmeni pristanak pre uključivanja u studiju.

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 231 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U kohorti od 39 pacijenata, 25 (65%) je smanjilo funkcionalnu mitralnu regurgitaciju postoperativno, dok je 14 (35%) imalo perzistirajuću funkcionalnu mitralnu regurgitaciju nakon izolovane zamene aortnog zaliska. Nije postojala razlika u demografskim, kliničkim i ehokardiografskim parametrima između grupa, izuzev ejsione frakcije leve komore. Grupa sa perzistentnom funkcionalnom mitralnom regurgitacijom imala je niže preoperativne vrednosti ejsione frakcije leve komore (41.79 ± 17.93 vs. 53.6 ± 14.76 , $p=0.033$).

Istraživanje je matematički dokazalo da su dijastolni i sistolni prečnici leve komore, debljina međukomorskog septuma i zadnjeg zida leve komore bili značajno manji nakon implantacije aortne proteze, kod bolesnika koji su posle operacije imali smanjeni stepen funkcionalne mitralne regurgitacije. Drugim rečima, došlo je do značajnog reverznog remodelovanja leve komore u ovoj grupi pacijenata. Ovaj pozitivni efekat je izostao kod pacijenata sa perzistentnom funkcionalnom regurgitacijom nakon operacije aortne stenozе.

Analizom strukturnih promena srca i postoperativne evolucije funkcionalne mitralne regurgitacije, kada se uzme u obzir vrednost indeksirane efektivne površine aortne proteze i sledstveno tome usklađenost između proteze i pacijenta, dokazano je da pacijenti koji su bili usklađeni sa performansom proteze, imali efekat reverznog remodelovanja nakon operacije, koji je izostao kod pacijenata koji nisu bili usklađeni sa protezom. Drugo važno saznanje je da je mitralna regurgitacija bila redukovana ispod 2+ kod većine pacijenata koji su bili usklađeni sa performansom proteze. Ovaj pozitivni efekat evolucije funkcionalne mitralne regurgitacije je izostao kod pacijenata koji nisu bili usklađeni sa aortnom protezom.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati predhodnih studija podržavaju jedan od dva oprečna stava: jedna grupa pruža dokaze o neophodnosti simultane operacije umerene i umerene do teške funkcionalne mitralne regurgitacije u trenutku zameni aortnog zalistka, dok je druga grupa zagovornik teze da je simultana operacija mitralne regurgitacije nepotrebna.

Najveća metaanaliza 13 nerandomizovanih studija, sa homogenom etiologijom funkcionalne mitralne regurgitacije, Alghamdi-ja i saradnika, sugerise konzervativni pristup za rešavanje umerene funkcionalne mitralne regurgitacije.

Zaključak u prilog konzervativnom pristupu izneli su Caballero-Borrego i saradnici u retrospektivnoj studiji sprovedenoj na 153 bolesnika, sa izolovanom hirurškom zamenom aortne valvule i neoperisanom blagom do umerenom funkcionalnom mitralnom regurgitacijom. Kod 75% bolesnika došlo je do poboljšanja, a kod 6% do pogoršanja mitralne regurgitacije postoperativno.

Na osnovu analize 325 studija, Kowalówka i saradnici su izabrali 9 reprezentativnih istraživanja i učinili metaanalizu. Zaključili su da pacijentne sa blagom i umerenom funkcionalnom mitralnom regurgitacijom treba tretirati konzervativno, dok kod pacijenata sa umerenom do teškom, možda treba razmotriti opciju hirurgije mitralne valvule.

Waisbren i saradnici u retrospektivnoj studiji sprovedenoj na 227 bolesnika kojima je učinjena izolovana hirurška zamena aortne valvule (167 umerena i 60 blaga do umerena mitralna regurgitacija), u ranom (manje od 30 dana) i odloženom praćenju (700 ± 506 dana), našli su ukupno poboljšanje kod 49% bolesnika. Za pacijente sa blagom do umerenom funkcionalnom mitralnom regurgitacijom oni savetuju konzervativni pristup, dok kod odabranih pacijenata sa umerenom mitralnom regurgitacijom preporučuju hiruršku korekciju.

Najnovije preporuke za hirurgiju valvularnih mana iz 2017. godine, izdate od strane Evropskog udruženja kardiologa, još uvek nisu do kraja razjasnile način rešavanja sekundarne (funkcionalne) mitralne regurgitacije, pozivajući se na odsustvo jasnih podataka u dostupnoj literaturi, na osnovu kojih bi se dale preporuke zanovane na činjenicama. One ukazuju da odluka o tretmanu više od jedne valvularne bolesti zavisi od dominante valvularne lezije i logike zaključivanja na osnovu preporuka za tretman patologije svakog zaliska pojedinačno, kao i prisustva ishemijske bolesti miokarda.

Slične su i preporuke Američkog udruženja za srce iz 2017. godine, ne donoseći ništa preciznije od preporuke da umerena mitralna regurgitacija u prisustvu potrebe za drugom operacijom srca, može biti razmatrana za, pre svega, mitralnu valvuloplastiku kao hirurško rešenje.

Uticao veličine aortne proteze i pacijent-proteza usklađenost, analizirana je u studiji Waisbren i saradnika, kojom je pokazano da ne postoji zavisni odnos između veličine aortne proteze i postoperativne promene u mitralnoj regurgitaciji.

Za razliku od ove studije, rezultati prikazane doktorske disertacije pokazuju statistički značajno pozitivno reverzno remodelovanje leve komore kod pacijenata sa pacijent-proteza usklađenošću. Šta više, kod ovih pacijenata, sa izborom proteze odgovarajuće veličine, stepen funkcionalne mitralne regurgitacije je bio redukovano ispod 2+ kod većine pacijenata (65.6%) ($p=0.001$).

Kontroverze navedene u diskusiji ostavljaju veliki prostor za dalja istraživanja.

Posebno ove studije je da je formirana homogena grupa sa funkcionalnom mitralnom regurgitacijom, i da se posebno vodilo računa o uticaju izbora veličine aortne proteze.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

EVOLUTION OF CONCOMITANT MODERATE AND MODERATE TO SEVERE FUNCTIONAL MITRALREGURGITATION, FOLLOWING AORTIC VALVE SURGERY FOR SEVERE AORTIC STENOSIS

EVOLUCIJA KONKOMITANTNE UMERENE I UMERENE DO TEŠKE FUNKCIONALNE MITRALNEREGURGITACIJE, NAKON OPERACIJE TEŠKE STENOZE AORTNOG ZALISKA

Authors: Petar Dabić*, M.D., M.Sc., Saša Borović*, M.D., M.Sc., Predrag Milojević*, M.D., Ph.D., Jelena Kostić† M.D., Zoran Trifunović‡ M.D., Ph.D., Rade Babić*, M.D., Ph.D. Vojnosanitetski pregled (2018); Online First May, 2018. <https://doi.org/10.2298/VSP180314102D>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Evolucija umerene i umerene do teške sekundarne mitralne regurgitacije kod bolesnika koji su operisani zbog teške aortne stenoze“ dr Petra Dabića daje dragocene, klinički upotrebljive podatke i smernice. Temeljna preoperativna i postoperativna ehokardiografska analiza, i dobijeni rezultati iste, savetuju izbor hirurške intervencije kod

bolesnika koji imaju tešku aornu stenozu u udruženu umerenu i umereno do tešku funkcionalnu mitralnu regurgitaciju.

Savetovanjem konzervativne strategije – samo zamena obolelog aortnog zaliska, olakšava kreiranje hirurškog plana, uz značajnu napomenu da je u ovim situacijama kardiohirurg „u obavezi“ da implantira aortnu protezu odgovarajuće veličine (spram antropometrijskih karakteristika pacijenta i performansi proteze), da bi se izbegla neusklađenost proteze i pacijenta.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio 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 Petra Dabića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.07.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Nebojša Tasić

Prof. dr Biljana Putniković

Prof. dr Milorad Borzanović

Mentor:

Prof. dr Rade Babić
