

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 17.11.2022. godine, broj 11/X-4/4-DT, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj slabosti desne srčane komore na klinički ishod implantacije uređaja za mehaničku cirkulatornu potporu leve srčane komore i postimplantaciono remodelovanje srca“

Kandidata dr Duška Terzića, zaposlenog na Klinici za kardiohirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Mentor teze je Prof. dr Aleksandar Mikić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Svetozar Putnik, kardiohirurg, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Miloš Velinović, kardiohirurg, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Aleksandar Redžek, kardiohirurg, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta 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 Duška Terzića napisana je na ukupno 64 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metod, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 15 tabela i sedam grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, kao i podatke o komisiji.

U **Uvodu** je definisana srčana slabost i načini nehirurškog i hirurškog lečenja. Opisani su osnovni principi hirurškog lečenja terminalne srčane insuficijencije, transplantacija srca i ugradnja uređaja za trajnu mehaničku cirkulatornu potporu. Nedostatak donora, koji je aktuelni i permanentni ograničavajući faktor za široku prienu transplantacije srca uslovio je intezivan razvoj uređaja za trajnu mehaničku cirkulatornu potporu pre svega leve srčane komore. Poseban fokus u uvodu stavljen je na definisanje funkcije desne srčane komore kod

bolesnika kojima je ugrađen uređaj za trajnu cirkulatornu potporu leve komore (LVAD). Prezentovani su osnovni fiziološki i patofiziološki elementi na nivou desne komore koji mogu uticati na celokupno funkcionisanje kardiovaskularnog sistema u novonastalim uslovima kontinuiranog krvotoka koji je obezbeđen radom srčane pumpe. Navedene su i mogućnosti lečenja akutne i hronične insuficijencije desne komore u preimplantacionom i postimplantacionom periodu .

Ciljevi istraživanja su precizno definisani. Sastoje se od procene ishoda pacijenata kojima je ugrađen uređaj za trajnu cirkulatornu potporu leve komore uz komparaciju ishoda u odnosu na preimplantaciono prisustvo insuficijencije desne srčane komore. Ispitivan je i uticaj slabosti desne srčane komore na klinički ishod u postimplantacionom periodu i indentifikacija predisponirajućih faktora za nastanak slabosti desne srčane komore nakon implantacije. Takođe, kao cilj rada navedena je i procena povezanosti preoperativne i postoperativne slabosti desne komore sa drugim neželjenim događajima u postimplantacionom periodu.

U poglavlju **Metod** opisano je istraživanje sprovedeno kao retrospektivna studija u Univerzitetom Kliničkom Centru Srbije. Analizirana je medicinska dokumentacija 92 bolesnika kojima je implantiran uređaj za trajnu mehaničku cirkulatornu potporu i koji su potom klinički praćeni u periodu od juna 2013 godine, do marta 2021. godine. Slabost desne komore (SDK) kategorisana je prema kriterijumima Međunarodnog udruženja za transplantaciju srca i pluća. Klinički, ehokardiografski, laboratorijski, hemodinamski parametri obezbeđivani su od strane istog multidisciplinarnog tima pre implantacije i nakon implantacije uređaja u vremenskim tačkama od 3, 6, 12 meseci i nakon svake naredne godine u toku redovnih ili vanrednih kontrola. Smrtni ishod i postimplantacione komplikacije unošeni su u bazu za period 30 dana od operacije, 3, 6, 12 meseci i svake naredne godine na redovnim ili vanrednim kontrolama. Statističkim analizama obezbeđeni su rezultati vezani za uticaj preimplantacione i postimplantacione slabosti desne komore na ishod implantacije uređaja za trajnu mehaničku cirkulatornu potporu. Identifikovani su prediktivni faktori za nastanak slabosti desne komore, ustanovljena korelacija slabosti desne komore sa drugim neželjenim događajima i obezbeđeni zaključci vezani za klinički process potencijalnog oporavka desne komore nakon implantacije.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljani 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 analize koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literature** sadrži spisak od 171 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Uticaj slabosti desne srčane komore na klinički ishod implantacije uređaja za mehaničku cirkulatornu potporu leve srčane komore i

postimplantaciono remodelovanje srca“, autora Duška Terzića, utvrđeno je podudaranje od 11%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je poklapanja ličnih imena, opšteprihvaćenih izraza, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli 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

U studiji je ukupno analizirano 92 pacijenta prosečne starosti 54,57 godina (standardna devijacija 12,16). Posmatrajući celu grupu jednomesečno preživljavanje je bilo 88,04%, šestomesečno 80,43%, jednogodišnje je bilo 70,65%, dok je dvogodišnje bilo 61,96%. Najznačajniji prediktori mortaliteta su bili niži INTERMACS profil, NYHA klasa IV i razvoj rane slabosti desne komore (HR: 0,018, 11,100 i 10,681, respektivno). Kada se porede preživeli i preminuli bolesnici za period praćenja nakon LVAD implantacije, značajna razlika između ove dve analizirane grupe je nađena u razvoju slabosti desne komore (SDK) u ranom obliku ($p < 0,001$). Preoperativna slabost desne komore je bila prisutna kod 24 bolesnika, 12 kojih su preminuli i 12 koji su bili živi do preseka studije nakon LVAD implantacije. Najznačajniji prediktori razvoja postimplantacione SDK bili su povišen nivo BNP, povišen CVP/PCWP skor, SDK pre operacije, FAC manji od 20%, prethodna bubrežna insuficijencija i ukupno trajanje boravka na intenzivnoj nezi (HR: 1,002, 0,901, 0,858, 23,554 i 1,005). Kod 4 bolesnika razvila se kasna forma SDK. Prikazana je jasna razlika u varijablama kod 24 pacijenta sa preoperativnom SDK u odnosu na razvoj postoperativne SDK nakon implantacije LVAD gde je među bolesnicima sa postoperativnim SDK, CVP/PCWP skor je pre implantacije bio značajno viši ($p = 0,023$), a eGFR je bila značajno niža nego kod pacijenata kod kojih je SDK imala reverzibilni karakter nakon implantacije LVAD ($p = 0,049$). Pored toga, pokazalo se da je dilatativna kardiomiopatija najčešći etiološki uzrok postoperativne SDK u ovoj izolovanoj grupi ($p = 0,050$). Ispitivanjem povezanosti SDK pre i nakon implantacije LVAD-a sa neželjenim rekacijama prikazan je visok stepen korelacije sa renalnom insuficijencijom na dijalizi ($r = 0,210/0,281$, $p = 0,037/0,007$) i sa multiorganskom slabosću ($r = 0,308/0,694$, $p = 0,003/ < 0,001$). Vezano za anatomske i fiziološke promene miokarda nakon LVAD implantacije nađena je statistički značajna diferencijacija u FAC DK koja je bila veća, i u veličini DK u cm koja je bila manjih dimenzija i stepenu trikuspidalne regurgitacije preoperativno i nakon 3 meseca kako u grupi koja preoperativno bila bez SDK tako i u grupi koja je imala preoperativno SDK. Ejekciona frakcija leve komore je bila značajno veća u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativnu vrednost u svim vremenskim tačkama, odnosno nakon 3 meseca pa sve tokom sedmogodišnjeg perioda, dok su endijastolni endsistolni dijometri leve komore bili značajno manji (Friedman test; $p = 0,038/ < 0,001/ p = 0,012$).

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Uređaji za trajnu mehaničku cirkulatornu potporu danas se široko koriste u lečenju bolesnika sa terminalnom srčanom insuficijencijom obzirom na limitiran broj raspoloživih donora i ograničenu efikasnost konzervativnih metoda lečenja. Dobri terapijski rezultati postizu se zahvaljujući kontinuiranom i intezivnom razvoju novih uređaja, unapređenju hirurških tehnika i akumulacijom iskustva u implantaciji, kao i unapređenom postimplantacionom kliničkom menadžmentu. Od 2013. godine ova metoda je u širokoj kliničkoj upotrebi u Republici Srbiji. Razvojem iskusnih i dobro obučanih timova sačinjenih od kardiohirurških i kardioloških specijalista, LVAD tehničara, perfuzera i sestara samanjuje se broj komplikacija nakon LVAD ugradnje. Slično i drugim istraživanjima i ova studija je pokazala da se značaj slabosti desne komore ogleda se u tome da može komplikovati i do 40% LVAD implantacija i povezana je sa povišenim morbiditetom, mortalitetom, produženim bolničkim lečenjem, učestalim hospitalizacijama i povećanjem troškova lečenja. (Konstram i sar., 2018.g.) Fiziološki i patofiziološki efekti implantacije LVAD na funkciju desne komore (DK) su objašnjeni u studiji i upoređeni sa izveštajima iz literature, ali identifikacija bolesnika sa povišenim rizikom za postimplantacionu SDK je i dalje predmet intezivnog istraživanja. (Houston i sar., 2017.g.)

Rezultati istraživanja iz disertacije potvrđuju prethodne studije gde je pokazana značajna povezanost postimplantacione slabosti desne komore i bubrežne disfunkcije. (Baumwol i sar., 2011.g.). Dodatno, nije uočena značajna razlika incidence nastanka SDK kod različitih polova, starosne dobi, INTERMACS klase, indeksa telesne mase, etiologije kardiomiopatije, što je bio slučaj sa pojedinim prethodnim istraživanjima (Bodez i sar., 2016.g., Patolla i sar., 2013.g.) Nivo cirkulišućeg moždanog natriuretskog peptida prema našim rezultatima može biti koristan prognostički indikator za nastanak rane i kasne SDK, ali buduća istraživanja će to dodatno ispitati i ovakav zaključak korelira i sa istraživanjem Mehre i sar. 2019.g., kao i Sanza i sar., iz 2019. godine. Pacijenti koji razviju SDK u postoperativnom periodu su u riziku od razvoja multiorganske slabosti posebno na nivou respiratornog i renalnog sistema (Yang i sar., 2012, Heuman i sar., 2007)). Rezultat ove studije je u potpunosti saglasan sa ovom tvrdnjom jer je od 11 pacijenata sa smrtnim ishodom za koje je kao uzrok definisana multiorganska slabost, 8 pacijenata imalo ranu ili kasnu SDK. U studiji koju je publikovao Alturi sa saradnicima 2013.g. povišeni centralni venski pritisak je, kao i u studijskim rezultatima, bio povezan sa rizikom od razvoja SDK. Različiti faktori i skorovi rizika i su dostupni širokoj medicinskoj javnosti, ali optimalni metod za predviđanje SDK je i dalje u fazi intezivnog istraživanja. Takođe, način dijagnostike SDK i stepen težine kliničke slike su i dalje predmet debate, jer su parametri koji su obrađivani i prikazivani u publikaacijama nekonzistentni. (Argiriou i sar., 2014.g.) U studiji smo koristili prilagođene INTERMACS kriterijume u cilju prevazilaženja ovih ograničenja. Uticaj aktivacije LVAD uređaja može se okarakterisati kao kompleksan rezultat različitih efekata na kontraktilnost, prethodno i naknadno opterećenje DK, ali i na dugoročno izmenjene opšte cirkulatorne uslove u stanju kontinuiranog krvotoka. Iz prethodnog proizilazi da je neophodan balans terapijskih postupaka vezanih za intezitet rada pumpe, inotropnu potporu, održavanje volumnih zahteva i

tretiranja eventualne plucne hipertenzije u postimplantacionom periodu. Buduci razvoj LVAD programa je inteziviran u nekoliko pravaca sa ciljem da se smanji incidenca neželjenih događaja. (Netuka i sar 2022.g.) Razvojem totalno implantabilnih LVAD uređaja ocekuje se znacajno smanjenje incidence LVAD specifičnih infekcija. (Putnik i sar., 2017g.) Novi uređaji sa levitirajućim sistemima prema prvim publikacijama pokazuju smanjenje komplikacija moždanog udara i krvarenja. (Netuka i sar., 2021.g.) Pomenuti program i smanjenje incidence navedenih neželjenih događaja mogu uticati da postoperativna SDK u ukupnom procentu komplikacija dobije daleko veći udeo te različite strategije pravovremenog prepoznavanja pacijenata sa rizikom od postimplantacione SDK kao i preventivne i terapijske postupke je potrebno intezivno izucavati. (Pya i sar., 2019.g.) Shodno ovakvom terndu ova studija pokazuje optimalne rezultate lečenja sa najnovijim Heart Mate 3 uređajem koji je od 2017.g. u kliničkoj praksi i na Klinici za kardiohirurgiju UKCS, i rezultati lečenja, odnosno parametri su bili uključeni u statističku obradu. U mnogim kardiohirurškim centrima, praktikuje se i alternativni način ugradnje LVAD kroz lateralnu torakotomiju gde se prezervira perikard , čime se održava geometrija desne komore , prevenira distenzija i izbegava kompresija desne komore (Schmito i sar. 2018. g.). Pomenuti pristup navodi se kao operativni manevar sa potencijalnim benefitima za postimplantaciono funkcionisanje desne komore i uveden je kako u praksu Klinike na kojoj je ova studija izvedena, tako i u statističku obradu . U studiji su, posebno kroz odeljak diskusije obrađeni principi upotrebe uređaja za kratkotrajnu potporu desne komore koji mogu biti efikasno terapijsko resenje za refraktornu postimplantacionu SDK (Kapur i sar., 2017.g., Mc Gee i sar., 2019.g.) .Rezultati istraživanja su u korelaciji sa pomenutim studijskim rezultatima.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Terzic D, Putnik S, Nestorovic E, Jovicic V, Lazovic D, Rancic N, Milicevic V, Ivanisevic D, Karan R, Mikic A. **Impact of Right Heart Failure on Clinical Outcome of Left Ventricular Assist Devices (LVAD) Implantation: Single Center Experience.** Healthcare (Basel). 2022 ;10(1):114. M22,IF 3,160,F

2. Terzic D, Mikić A. **Značaj funkcije desne srčane komore za ishod lečenja i remodelovanje srca nakon LVAD implantacije.** Medicinski podmladak 73 Br.4 (2022) 10.5937/mp73-38192(pregledni rad)

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Uticaj slabosti desne srčane komore na klinički ishod implantacije uređaja za mehaničku cirkulatornu potporu leve srčane komore i postimplantaciono remodelovanje srca**“ dr Duška Terzića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja slabosti desne srčane komore na ishod LVAD implantacije. Program mehaničke cirkulatorne potpore predstavlja jednu od najbrže rastućih kardiohirurških disciplina. Slabost desne srčane komore predstavlja najvažnije kardiološko stanje koje ograničava efikasnost rada LVAD uređaja. Procena da li je desna srčana komora nepovratno ostecena do stepena kada nije u mogućnosti da odgovori zahtevima aktivacije LVAD uređaja predstavlja značajan klinički izazov. Povišeni rizik od smrtnog

ishoda izaziva potrebu za indentifikacijom pacijenata sa rizikom od postimplantacione slabosti desne komore da bi se donela pravilna odluka vezana za izbor kandidata ,vreme implantacije i optimiziralo opste kliničko stanje pre implantacije. Analizom podataka povezanih sa nastankom desne srčane slabosti nakon LVAD implantacije moguće je pravovremeno i efikasno primeniti sve dostupne preventivne i terapijske metode čime se unapređuje efikasnost terapijskog koncepta uređaja za mehaničku cirkulatornu potporu leve komore.

Doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su precizno definisani, naučni pristup je originalan i pažljivo izabran, a metodologija istraživanja je savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, i 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 Duška Terzića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.12.2022.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Svetozar Putnik

Prof dr Aleksandar Mikić

Prof. Dr Miloš Velinović

Prof. dr Aleksandar Redžek
