

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 04.07.2017. godine, broj 5940/11, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Odre ivanje preoperativnih ultrazvu nih parametara kao prediktora za istovremenu operaciju degenerativne stenozе aortnog zaliska i dilatirane ascendentne aorte“

kandidata dr Saše Borovi a, zaposlenog u Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu. Mentor je prof. dr Predrag Milojevi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Siniša Pavlovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Nela Puškaš, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Milorad Borzanovi , profesor Medicinskog fakulteta u Prištini
sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Saše Borovi a je napisana na ukupno 99 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 19 tabela, 9 grafikona, 4 šeme i dve slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, izjavu zahvalnosti i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je naglašeno da je u centru istraživanja pretpostavka da postoji širok spektar strukturnih promena u zidu ascendentne aorte, kod pacijenata sa teškom, degenerativnom, kalcifikovanom, stenozom trolisog aortnog zaliska. Istraživanje treba da pomogne u

razrešavanju dileme kada je neophodno istovremeno zameniti ascendentnu aortu u trenutku zamene obolelog aortnog zaliska, naročito ukoliko je ascendentna aorta dilatirana.

Metod koji je, u ovom istraživanju, izabran za procenu promena u zidu ascendentne aorte je analiza parametara elastičnog skeleta. Prikazano istraživanje uključuje široki spektar parametara: interne elastične membrane, elastične lamela i interlamelarnih vlakana.

Nakon definisanja dilatacije ascendentne aorte, autor je naglasio da je istraživanje uporedilo obeležja histoloških promena u zidu ascendentne aorte kod bolesnika sa dilatiranom, u odnosu na bolesnike sa ascendentnom aortom koja nije dilatirana. Takođe, istraživanje upoređuje ehokardiografske vrednosti izmerene u nivou korena aorte kod bolesnika sa dilatiranim aortom i upoređuje sa vrednostima izmerenim kod bolesnika koji nisu imali dilatiranu aortu.

Uvodni deo disertacije takođe sadrži osnovne anatomske i funkcionalne karakteristike korena aorte, kao i histološke karakteristike zida ascendentne aorte, što je neophodno za upoznavanje ovih anatomskih struktura kao i njihove povezanosti.

Ciljevi rada su precizno definisani. Cilj istraživanja je da se dokaže da postoje evolutivne histološke, strukturne, promene zida ascendentne aorte, koje su posledica teške stenoznog aortnog zaliska. Da ove promene mogu da dosegnu ireverzibilni oblik i da može da se uspostavi korelacija promena različitog intenziteta sa vrednostima ultrazvučnih parametara, izmerenim u nivou korena aorte i ascendentne aorte. Takođe, cilj rada je i formulisanje preporuke, korišćenjem rezultata dobijenih korelisanjem histoloških gradusa i ultrazvučnih parametara, kada je opravdano da se sa zamenom teško stenoziranog stenoznog aortnog zaliska uradi, simultano, i zamena dilatirane ascendentne aorte.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji koja je prospektivna, opservaciona, deskriptivna i po tipu studija služeja i kontrole. Istraživanje je vršeno u tri centra. Intraoperativno uzimanje uzoraka (segmenta) zida ascendentne aorte, kao i preoperativna ehokardiografska analiza korena aorte, uključeno je u Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“. Uzorci zida ascendentne aorte, uzeti su tokom autopsija koje su rađene u Institutu za patologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Morfološka i morfometrijska analiza uzetog materijala je obavljena u Institutu za histologiju i embriologiju „Aleksandar Kostić“, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Navedeni su kriterijumi za uključivanje i isključivanje pacijenata iz studije. Detaljno je opisan način uzimanja uzoraka zida ascendentne aorte i priprema uzorka za morfološku analizu.

Tako e, opisan je na in ehokardiografskog merenja korena aorte. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Eti kog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi operisani pacijenti su dali pisani pristanak pre uklju enja 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.

Zaklju ci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Koriš ena **literatura** sadži spisak od 60 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Istraživanje je matemati ki dokazalo da postoji zna ajno smanjenje debljine zida ascendentne aorte i svih njegovih tunika, kod pacijenata sa stenozom aortnog zaliska. Potvrda ovog nalaza, odnosno reprezentativnosti mesta uzimanja uzorka zida ascendentne aorte, se može na i u drugim radovima.

Rezultati ove sudije jasno determinišu tri histopatološka gradusa sa matemati kom distinkcijom u odnosu na kontrolnu grupu, i izme u samih gradusa. Sistem za gradiranje po Schlatmannu and Beckeru je primenjiv. Šta više, pretpostavka je da ova tri gradusa prate prirodnu evoluciju stenozе aortnog zalistka, i njenog hemodinamskog uticaja na zid aorte. Elasti ne lamele i interlaminarna vlakna postaju tanja i fragmentisana. Broj lemela se statisti ki zna ajno smanjuje sa porastom gradusa, dok se broj interlamelarnih vlakana zna ajno pove ava. Postoji obrazac u prostornoj distribuciji ovih promena u zidu aorte, pošto prvo zahvate unutrašnju mediju.

Studija sugeriše da su destruktivne promene u brojnim elasti nim lamelama i disorganizacija glatkih miši a u gradusu 3, reprezent ireverzibilnih promena.

Propadanje elasti nog skeleta tokom starenja, može se kod pacijenata sa stenozom aortnog zalistka objasniti sinergisti kim efektom starenja i stenozom zaliska, na zid aorte, kao i dužim postojanjem stenozе aortnog zalistka kod pacijenata u grupi preko 65 godina.

Koriš enjem multiplih prediktora u okviru regresione analize, pokazane su statisti ki zna ajne razlike izme u gradusa za ultrazvu ne parametre AA, SV, STJ, AscA i SVI. Daljom analizom

ROC krivuljama, uo ene su pragovne vrednosti za razli ite graduse. Gradus 2 je identifikovan kod pacijenata sa $AscA > 3,3\text{cm}$, dok je gradus 3 identifikovan kod pacijenata sa $AscA > 3,5\text{cm}$, $STJ > 2,9\text{cm}$ i $STJI > 1$.

Rezultati studije upu uju na zaklju ak da kod bolesnika sa stenozom trolisnog aortnog zaliska, sa napredovanjem destrukcije elastihnog skelta, dolazi do remodelovanja korena aorte i ascendentne aorte, odnosno, do dilatacija ovih struktura.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati predhodnih studija podržavaju jedan od dva opre na stava: jedna grupa pruža dokaze o zameni aortnog zaliska bez simultane zamene ascendentne aorte, dok je druga grupa zagovornik teze da je neophodna zamena ascendentne aorte u vreme zamene aortnog zaliska.

Roberts i saradnici su analizirali histološku strukturu zida aorte, kod pacijenata kojima je zamenjena oboleli aortni zalistak i zamenjena dilatirana aorta. Marker intenziteta histoloških promena u zidu ascendentne aorte je bio stepen gubitka elastinih vlakana u mediji aorte.

Bauer i saradnici su objavili studiju morfometrijske analize medije aorte kod bolesnika kojima je ura ena zamena bikuspidnog ili trikuspidnog aortnog zaliska. Histološko ispitivanje je obuhvatilo merenje: ukupne debljine medije aorte, debljine elastinih lamela medije aorte i distance izme u elastinih lamela. Studija je pokazala da postoji razlika u histološkim nalazima zida ascendentne aorte, izme u grupa pacijenata sa bikuspidnim i trikuspidnim aortnim zaliskom.

Kontroverze navedene u diskusiji ostavljaju veliki prostor za dalja istraživanja i u histološkom i u hirurškom domenu, kao i za studije koje koreliraju oba aspekta - što ini ovo istraživanje.

Do danas, nijedna studija nije direktno dovela u vezu na ene morfološke promene u zidu ascendentne aorte, sa ehokardiografskim vrednostima izmerenim u nivou korena aorte, isklju ivo kod pacijenata koji imaju tešku stenozu trolisnog aortnog zaliska. Tako e, posebnost ove studije je što preporuku o zameni dilatirane ascendentne aorte, u trenutku zamene obolelog aortnog zaliska, zasniva na histološkom uvidu u stepen destrukcije zida ascendentne aorte.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

Borovic S et al., Natural history of aortic wall changes in adults with degenerative tricuspid aortic valve stenosis: morphometric proofs and implications for echocardiography. Vojnosanitetski pregled, 2017; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170317082B>.

E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacija „Odre ivanje preoperativnih ultrazvu nih parametara kao prediktora za istovremenu operaciju degenerativne stenozе aortnog zaliska i dilatirane ascendentne aorte“ dr Saše Borovi a, je spoj bazi nog i klini kog istraživanja. Takav holisti ki pristup daje uvid u posledice teške stenozе trolisnog aortnog zaliska, i savetuje izbor hirurške intervencije kod bolesnika koji imaju udruženu dilataciju aorte.

Originalnost ovakvog pristupa daje dragocene, klini ki upotrebljive, podatke, i postavlja standard budu ih nau nih istraživanja, koja treba da nametnu simbiozu pretklinike i klinike.

Zna ajna je i napomena autora o potencijalu disertacije da inicira dalja istraživanja, što je napomenuto u perspektivama istraživanja.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Saše Borovi a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 14.07.2017.

Članovi Komisije:

Prof. dr Siniša Pavlovi

Prof. dr Nela Puškaš

Prof. dr Milorad Borzanovi

Mentor:

Prof. dr Predrag Milojevi
