

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 03.11.2014. godine, broj 4600/11, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Komparativna analiza rezultata  
perkutane transluminalne balon dilatacije i hirurške komisurotomije  
kongenitalne valvularne stenoze aorte “**

kandidata Mr sci med dr Sergeja Priji a, zaposlenog u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije “Dr Vukan upi ” kao lekar specijalista i klini ki asistent na katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Mentor je Prof. dr Jovan Košuti .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Doc. dr Vladislav Vukomanovi , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Mila Stajevi , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Jasmina Kneževi , profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

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 Mr sci med dr Sergeja Priji a napisana je na 144 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 27 slika/dijagrama i 51 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** su definisane karakteristike kongenitalne valvularne stenoze aorte (KVSA): epidemiologija, patofiziologija, klini ka slika, dijagnoza, terapijske mogu nosti i prognoza

oboljenja. Navedeno je da kongenitalna valvularna stenoza aorte predstavlja uro eno morfološko suženje aortnog uš a, u ve ini slu ajeva povezano sa bikuspidnom aortnom valvulom, da ini 2,2% od ukupnog broja uro enih sr anih mana i da je u estalost dece muškog pola sa ovom manom 3-4 puta ve a od u estalosti dece ženskog pola. Klini ka slika KVSA je odre ena stepenom stenoze, koja zavisno od transvalvularnog gradijenta pritiska može da bude blaga (<50 mm Hg), umerena (50-75 mm Hg) i teška (>75 mm Hg). Opisana su dva klini ka oblika oboljenja: klasi na (ne-kriti na) forma (90% bolesnika) i kriti na novoro ena ka stenoza aorte (10% bolesnika). Navedneo je da jedna tre ina bolesnika sa KVSA ima indikaciju za intervenciju, bilo po tipu perkutane transluminalne balon dilatacije (BD) ili hirurške komisurotomije (HK). Predstavljen je detaljan opis indikacija, tehni kih detalja pri izvo enju interventnih/hirurških procedura, kao i parametara od zna aja za procenu neposrednih i dugoro nih rezultata. Komplikacije vezane za samu proceduru, neposredno smanjenje gradijenta pritisaka, novonastala aortna insuficijencija i dugro no preživljavanje uz odsustvo potrebe za naknadnom intervencijom su opisani kao najzna ajniji parametri komparacije interventno-kardiološkog i hirurškog pristupa. Detaljno je navedena literatura u kojoj su opisani rezultati BD i HK, sa zaklju kom da su vrlo su retke dizajnirane studije koje omogu avaju validnu komparaciju ova dva razli ita pristupa kod bolesnika sa KVSA.

**Ciljevi rada** su precizno definisani i odnosili su se na uporednu analizu neposrednih i dugoro nih rezultata BD i HK kongenitalne valvularne stenoze aorte. Glavni cilj studije je podrazumevao analizu neposrednog ishoda u injenih intervencija, promenu gradijenta pritiska i stepena aortne regurgitacije tokom vremena, procenu ranog i kasnog preživljavanja, kao i potrebu za naknadnim intervencijama.

U poglavlju „**Materijal i metode**“ navedeno je da je studija ura ena u u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije, tercijarnom centru za le enje i ispitivanje bolesti srca i krvnih sudova. Analiziran je 26-godišnji period (od februara 1987 do jula 2013), a pra enje bolesnika je obuhvatilo period do 24 godine nakon u injenih intervencija. U injene su ukupno 74 intervencije (BD kod 44, a HK kod 30 bolesnika). Dvanaest obolelih je isklju eno iz analize, te je studija obuhvatila 62 bolesnika, 39 kod kojih je primenjen interventni kardiološki tretman i 23 nakon kardiohirurgije. Detaljno su opisane metode (anamneza, klini ki pregled, elektrokardiografska, radiografska, ehokardiografka i invazivna

metoda procene) koje su korišćene kao instrumenti merenja za procenu kliničkog značaja oboljenja, morfologije aortnog zalistka, gradijenta pritiska, stepena aortne regurgitacije, funkcionalne analize srca, neposrednih i dugoročnih rezultata. Definisani su kriterijumi za uspeh u inženjerskim intervencijama zasnovani na adekvatnom smanjenju gradijenta pritiska, odsustvu teške novonastale aortne insuficijencije i proceduralnog mortaliteta. Krajnji dogovor je definisan smrtnim ishodom (srčanim zastojem) vezanim za proceduru tj. aortnu stenozu ili u inženjerskoj reintervencijom. Parametri dugoročnih praćenja su analizirani u šestomesečnim i jednogodišnjim intervalima.

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.

**Zaključak** doktorske disertacije sadrži sažeto prikazane najvažnije činjenice koje su proistekle iz rezultata doktorske disertacije.

**Literatura** sadrži spisak od više od 200 referenci.

## **B) Kratak opis rezultata**

Uzrast obolelih je bio 1,3 meseci do 17 godina u vreme BD i 1,2 meseci do 15 godina pri HK. Iako, su bolesnici sa balon dilatacijom u proseku bili stariji, nije postojala razlika između grupa u odnosu na pol, gradijent pritiska, stepen aortne regurgitacije i morfologiju zalistka. Rani i kasni rezultati u inženjerskim intervencijama, sa izuzetkom trajanja hospitalizacije, su bili slični u obe grupe, uz napomenu da 3/23 bolesnika nisu preživela rani period nakon hirurškog tretmana. Nakon u inženjerskim procedurama registrovano je značajno smanjenje gradijenta pritiska i povećanje stepena aortne regurgitacije. Redukcija gradijenta pritiska određena ultrazvučnom Dopplerovom metodom posle balon dilatacije i nakon hirurškog tretmana je bila slična ( $p = 0.211$ ). Takođe, slično blago povećanje aortne insuficijencije je registrovano u obe grupe ( $p = 0.385$ ). Prosečno praćenje je iznosilo  $7.0 \pm 5.4$  (do 18.8) godina posle BD i  $9.0 \pm 8.0$  (do 23.9) godina posle HK. Delimično povećanje gradijenta pritiska tokom praćenja je registrovano samo grupi sa interventnim kardiološkim pristupom (balon dilatacijom), međutim progresija stepena stenozе je bila izražena pri praćenju dužem od 10 godina. Značajno povećanje stepena aortne regurgitacije je registrovano pri praćenju bolesnika dužem

od 15 godina u obe grupe. Nije registrovana razlika između grupa sa BD i HK u odnosu na dugoročne ehokardiografske parametre: dijametar leve komore na kraju dijastole/sistole, ejijskiona frakcija i frakciono skraćenje, debljina meiomorske pregrade i zadnjeg zida leve komore, veliina leve pretkomore i dijastolna funkcija leve komore. Tako e, radiografski i elektrokardiografski parametri su bili sliini u obe ispitivane grupe. Pokazana je zavisnost veliine leve komore od stepena aortne insuficijencije, stepena hipertrofije leve komore od gradijenta pritiska i sistolne funkcije od dužine praćenja bolesnika. Preživljavanje bez naknadne intervencije je bilo sliino ( $p = 0.733$ ) i iznosilo je 12,0 godina nakon BD i 14,5 godina posle HK, a preživljavanje bez zamene aortnog zalistka je bilo 15,2 i 17,4 godina ( $p = 0.877$ ). Nakon BD, bolesnici sa rezidualnim gradijentom pritiska odreimim ultrazvuinom Dopplerovom metodom  $\geq 50$  mm Hg (koji je odgovarao invazivno izmerenom gradijentu  $\geq 31$  mm Hg) su imali duže odsustvo potrebe za reintervencijom, a bolesnici sa umerenom aortnom regurgitacijom tendenciju ka kraem odsustvu potrebe za reintervencijom. Analiza, u grupi hirurških bolesnika, je pokazala da su bolesnici sa odsustvom/trivijalnom aortnom regurgitacijom pre intervencije imali znaajno duže vreme do neželjenog dogaaja/reintervencije.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Balon dilatacija i hirurška komisurotomija su palijativne procedure kod bolesnika sa KVSA [Karamlou i sar, 2005; Latiff i sar 2003]. U nau noj literaturi su retke dobro dizajnirane studije sa dugoro nim praćenjem koje bi omogu ile odgovaraju e porećenje BD i HK kod bolesnika sa stenozom aorte [Thomson JDR, 2004]. Shodno tome, još uvek ne postoji konsenzus u pogledu inicijalnog terapijskog pristupa. Studije sa kratkoro nim praćenjem su pokazale sliine rezultate BD i HK [Gatzoulis i sar, 1995; Justo i sar, 1996]. S obzirom da se rani i kasni rezultati zna ajno razlikuju, neophodna je posebna analiza bolesnika sa kriti nom i ne-kriti nom aortnom stenozom. Jedina studija sa nezavisnom analizom bolesnika sa ne-kriti nom formom oboljenja i dugoro nim praćenjem je, suprotno nalazima doktorske disertacije, pokazala znatno bolje rezultate hirurškog tretmana u odnosu na balon dilataciju [Brown i sar, 2012].

Najvažniji parametri za procenu neposrednih rezultata u injenih intervencija su proceduralno uslovljen mortalitet, smanjenje gradijenta pritiska i pove anje stepena aortne insuficijencije. Stopa smrtnosti je 0-5% nakon BD i 0-8% posle hirurškog tretmana. Neposredno smanjenje gradijenta pritiska je sli no posle BD (35-48 mm Hg) i HK (37-46 mm Hg). U doktorskoj disertaciji je pokazana zavisnost rezidualnog gradijenta nakon BD od stepena po etne stenoze i relativne ve ine balona, što je u skladu sa prethodnim izveštajem [McCrindle i sa, 1996]. Rezultati studije pokazuju sli no pove anje stepena regurgitacije nakon BD i HK. Tako e, pokazana je zavisnost stepena novostvorene aortne insuficijencije od prisustva po etne regurgitacije i relativne veli ine balona pri BD, kao i od uzrasta pri HK.

Ravnoteža izme u smanjenja gradijenta pritiska i novostvorene aortne regurgitacije je najvažniji cilj balon dilatacije [Holzer i sar, 2010]. U doktorskoj disertaciji je pokazana zna ajno bolja prognoza kod bolesnika sa rezidualnim ultrazvu nim Doppler gradijentom pritiska 50 mm Hg, koji odgovara invazivnom gradijentu 31 mm Hg. Ovaj rezultat je u skladu sa izveštajima studija iz Hjustona, Toronta i Bostona, koje pokazauju bolju prognozu u pogledu potrebe za reintervencijom ili zamenom aortnog zalistka kod bolesnika sa rezidualnim invazivnim gradijentom <25-40 mm Hg [Maskatia i sar, 2011; Latiff i sar, 2003; Brown i sar, 2010]. Rezultati doktorske disertacije pokazuju i tendenciju ka lošijoj prognozi kod bolesnika sa umereno zna ajnom aortnom regurgitacijom posle BD, ali i injenicu da je blaga insuficijencija znak dobro ura ene intervencije. Iako u poslednje vreme postoji tendencija ka smanjenju rezidualnog gradijenta na nivo 35 mm Hg, ak i po cenu umerene regurgitacije [Brown i sar, 2010], rezultati doktorske disertacije nisu potvrdili ispravnost navedenog pristupa. Kao optimalna relativna veli ina balona prema veli ini aortnog uš a je navedena vrednost koja  $0,9 \pm 0,1$ . Me utim, naglašeno je da odluka o veli ini balona treba da bude bazirana na injenici de aci i pacijenti sa zna ajnijom po etnom stenozom imaju ve i stepen rezidualne stenoze, kao i da bolesnici bez aorte insuficijencije i sa teškom po etnom stenozom imaju uglavnom odsustvo regurgitacije posle BD, i da u tim grupama bolesnika treba razmotriti upotrebu balona sa ve im pre nikom.

Klju ni dugoro ni parametri pra enja nakon BD i HK su prirast gradijenta pritiska, pove anje stepena aortne regurgitacije i preživljavanje uz odsustvo potrebe za reintervencijom tj. zamenom aortnog zalistka. Rezultati doktorske diertacije pokazuju da nema razlike u

dugoro nom gradijentu pritiska nakon BD i HK, što je u skladu sa prethodnim nalazima. Pove anje gradijenta pritiska tokom 1.7-5.3 godina nakon BD je neznatno (3-10 mmHg) [Balmer i sar, 2004; Ewert i sar, 2011; Reich i sar, 2004]. Me utim, u injenim ispitivanjem je pokazano prose no pove anje gradijenta pritiska za 30 mm Hg kod bolesnika koji su pra eni više od 10 godina nakon BD. Nasuprot tome, stepen stenozе se ne menja vremenom nakon hirurškog tretmana. Pove anje stepena aortne regurgitacije je bilo sli no u obe ispitivane grupe bolesnika. U dosadašnjim izveštajima, umerena/teška insuficijencija je zabeležena kod 31-36% bolesnika nakon BD tokom 1.7-5.2 godina pra enja, i kod 28% pacijenata 9,8 godina nakon hirurškog tretmana [Balmer i sar, 2004; Brown i sar, 2012; Fratz i sar 2008; Maskatia i sar, 2011]. U injena analiza je pokazala postojanje umerene/teške regurgitacije kod 38% bolesnika nakon BD i 41% bolesnika posle BD. Pored toga, zna ajno pove anje stepena aortne regurgitacije je zabeleženo nakon više od 15 godina od u injenog tretmana.

Originalan nau ni doprinos doktorske disertacije se odnosi i na dugoro nu ehokardiografsku, elektrokardiografsku i radiografsku procenu posle BD i HK koja do sada nije opisana u literaturi i koja je nakon komparacije dobijenih rezultata pokazala sli nu funkciju srca posle u injenih intervencija u obe grupe.

Desetogodišnje preživljavanje bez potrebe za reintervencijom je iznosilo 61% posle balona dilatacije i 71% nakon hirurgije, što je u skladu sa ranijim izveštajima [Borghini i sar, 1999, Fratz i sar, 2008; Reich i sar, 2004, Alexiou i sar, 2001, Siddiqui i sar, 2013]. Me utim, jedina komparativna dugoro na studija kod bolesnika sa ne-kriti nom aortnom stenozom je pokazala zna ajno bolje 10-godišnje preživljavanje bez potrebe za reintervencijom kod bolesnika sa HK (72%) u odnosu na obolele sa BD (53%) [Brown i sar, 2012]. U toj studiji, zna ajna regurgitacija je bila najvažniji razlog za reintervenciju kod bolesnika sa BD. S obzirom da stepen po etne regurgitacije uti e na zna aj post-dilatacione insuficijencije koja je dalje progresivna tokom vremena [Balmer i sar, 2004], ve i broj pacijenata sa po etnom regurgitacijom u grupi sa BD, može da bude razlog za slabije dugoro ne rezultate kod bolesnika sa interventnim-kardiološkim tretmanom u Braunovoj studiji. Dodatno, rezultati doktorske disertacije pokazuju 86% i 80% desetogodišnje preživljavanje bez potrebe za zamaneom aortnog zalistka posle BD i HK, što je u skladu sa izveštajima prethodnih studija [Alexiou i sar, 2001; Brown i sar, 2010; Brown i sar, 2012; Maskatia i sar, 2011].

#### **D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije**

1. Prijic SM, Vukomanovic VA, Stajevic MS, Bjelakovic BB, Zdravkovic MD, Sehic IN, Kosutic JLj\*. Balloon Dilation and Surgical Valvotomy Comparison in Non-Critical Congenital Aortic Valve Stenosis. *Pediatr Cardiol* 2014; in print; DOI 10.1007/s00246-014-1056-6 (rad je prihva en za publikovanje dana 31.10.2014. u asopisu *Pediatric Cardiology*).

#### **E) Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Komparativna analiza rezultata perkutane transluminalne balon dilatacije i hirurške komisurotomije kongenitalne valvularne stenozе aorte**“ dr Sergej Priji a predstavlja originalni nau ni doprinos u proceni efikasnosti metoda u tretmanu dece sa stenozom aorte. S obzirom da su retke dizajnirane studije koje omogu avaju validnu komparaciju, dobijeni podaci su aktuelni i zna ajno doprinose u analizi i stvaranju konsenzusa vezanog za inicijalni tretman izbora kod bolesnika sa aortnom stenozom. Ispitivanje ima prakti ni zna aj i rezultati studije e imati dragocen doprinos u klini koj praksi, kako u našoj zemlji tako i na širem nivou. Pokazani su sli ni neposredni i dugoro ni rezultati interventno-kardiološkog i hirurškog pristupa kod bolesnika aortnom stenozom. Balon dilatacija je manje invazivna procedura, sa manje izraženim ranim komplikacijama i kra om hospitalizacijom. Me utim, dugoro ni rezultati nakon hirurške komisurotomije su nešto bolji sa dužim preživljavanjem uz odsustvo potrebe za reintervencijom i zamenom aortnog zalistka.

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 Sergej Priji a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 03.12.2014.

**Članovi Komisije:**

Doc. dr Vladislav Vukomanovi

---

Doc. dr Mila Stajevi

---

Prof. dr Jasmina Kneževi

---

**Mentor:**

Prof. dr Jovan Košuti

---