

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu održanoj 17.11.2011. godine imenovana je Komisija u sastavu:

1. Prof. Dr Bosiljka Vujisić-Tešić, Medicinski fakultet u Beogradu
2. Doc. Dr. Predrag Milojević, Medicinski fakultet u Beogradu
3. Prof. Dr. Boško Djukanović, Medicinski fakultet u Beogradu

Za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom:

„PROCENA KLINIČKIH I EHOKARDIOGRAFSKIH PREDIKTORA TRAJNOSTI REKONSTRUKTIVNE HIRURGIJE PROLAPSA PREDNJEG LISTIĆA MITRALNE VALVULE“, kandidata Ass Dr Ivana Stojanovića, mr sci med.

Mentor doktorske disertacije je Prof Dr Miljko Ristić.

Članovi Komisije su detaljno proučili priloženu doktorsku disertaciju i podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja disertacije

Doktorska disertacija „PROCENA KLINIČKIH I EHOKARDIOGRAFSKIH PREDIKTORA TRAJNOSTI REKONSTRUKTIVNE HIRURGIJE PROLAPSA PREDNJEG LISTIĆA MITRALNE VALVULE“ je napisana na 108 strana i sastoji se od uvoda (13 odeljaka na 50 strana), ciljeva rada, hipoteze rada, materijala i metoda rada (5 odeljaka na 4 strane), rezultata rada (11 odeljaka na 23 strane), diskusije (2 odeljka na 16 strana), zahvalnosti za učešće u studiji, priloga (5 strana) i spiska literature (6 strana).

U **Uvodu** je bolest mitralnog zalistka sveobuhvatno obrađena, od istorijskih pokušaja pa sve do najsavremenijih principa rekonstruktivne hirurgije. Ukazano je na specifičnosti hirurške anatomije mitralnog zalistka, na patologiju i patofiziologiju mitralne bolesti. Celokupni teorijski deo uvoda zasnovan je na tesnoj i logičnoj povezanosti osnova bolesti sa kliničkim aspektima dijagnostike, terapije i prognoze mitralne mane. Posebna pažnja posvećena je opisu rekonstruktivnih tehnika. One su praćene originalnim crtežima i visoko kvalitetnim fotografijama koje je kandidat načinio na osnovu velikog ličnog iskustva i na sopstvenom kliničkom materijalu. Na osnovu analize podataka iz literature koji se tiču rezultata rekonstruktivnog lečenja degenerativne bolesti mitralne valvule, kao i sopstvenih rezultata, kandidat je došao do veoma aktuelne problematike uzroka slabije funkcionalne trajnosti rekonstruktivne hirurgije prolapsa prednjeg mitralnog listića (PML).

Ciljevi rada su jasno definisani. Primarni cilj istraživanja bio je: utvrditi eventualno postojanje preoperativnih kliničkih i ehokardiografskih razlika između bolesnika sa prolapsom posteriornog listića i onih sa prolapsom anteriornog listića mitralne valvule kao i razlika u funkcionalnoj trajnosti rekonstruktivne procedure između ovih grupa. Sekundarni cilj istraživanja bio je: utvrditi uticaj postojećih preoperativnih ehokardiografskih i kliničkih karakteristika na funkcionalnu trajnost rekonstruktivne procedure odnosno utvrditi postojanje prediktora smanjene funkcionalne trajnosti rekonstruktivne hirurgije prolapsa prednjeg mitralnog listića.

Postavljena je **radna hipoteza** istraživanja po kojoj lokalizacija prolapsa sama po sebi nije jedina odgovorna za smanjenu trajnost rekonstrukcije PML već da preoperativni poremećaj funkcije leve komore i slabiji klinički status bolesnika utiču negativno na funkcionalnu trajnost rekonstruktivne procedure prolapsa PML.

U **Materijalu i metodi** rada detaljno je objašnjen način selekcije bolesnika. Kriterijumi za uključivanje odnosno isključivanje, kao i kriterijumi za formiranje studijskih grupa su jasno definisani: ispitavana grupa je sastavljena isključivo od bolesnika kojima je uradjena rekonstrukcija prolapsa prednjeg, a kontrolna grupa isključivo od bolesnika kojima je uradjena rekonstrukcija prolapsa zadnjeg listića mitralnog zalistka. Kriterijumi za formiranje studijskih grupa su usko definisani tako da je isključen ostale srčane patologije na rezultate istraživanja. Opisan je način prikupljanja podataka, predstavljene su definicije ključnih parametara i vrednosti koji su tokom istraživanja analizirani, skraćenice kao i etički aspekti istraživanja. Statistička obrada podataka je precizno opisana kroz opis načina prikazivanja podataka i primenjene statističke metode. Korišćene su brojne i statistički zahtevne analize koje odgovaraju složenosti postavljenog cilja istraživanja.

Rezultati rada su prikazani kroz jedanaest odeljaka. U prvom odeljku su prikazane preoperativne kliničke i ehokardiografske karakteristike bolesnika. Drugi odeljak se odnosio na prikaz operativnih podataka koji je podrazumevao operativni nalaz - patologiju mitralne bolesti, primenjene hirurške tehnike i osnovne podatke o operaciji (trajanje kardioplumonalnog bypasa, poprečne klemene na aorti i sl.). Odeljci 3-6 prikazuju rani i kasni mortalitet odnosno morbiditet. Funkcionalni status i postoperativni srčani ritam prikazani su u sedmom i osmom odeljku. Rezultati ehokardiografskog praćenja prikazani su u devetom odeljku, dok su rezultati funkcionalnosti procedure pokazani u desetom odeljku. Odeljak broj jedanaest se bavi prikazom primenjene medikamentozne terapije nakon procedure

U **diskusiji** su analizirani dobijeni rezultati, sa posebnim osvrtom na za disertaciju suštinske rezultate, a to su preoperativne razlike među grupama, operativne podatke sa posebnim osvrtom na iskustvo hirurga kao i na dobijene prediktore funkcionalne trajnosti. Dobijeni rezultati su sagledani u svetlu dosada publikovanih studija.

U **zaključku** je dat rezime rezultata istraživanja u skladu sa definisanim ciljevima

Poglavlje **prilog** sadrži prikaz korišćenih test lista, izgled formulara pisane informacije za bolesnike o učešću istraživanju kao i formular pismenog pristanka za učešće u studiji. Poglavlje **Literatura** sadrži spisak 130 referenci citiranih u radu

B. Kratak opis postignutih rezultata.

U prvom odeljku su prikazane preoperativne razlike u kliničkim i ehokardiografskim parametrima. Utvrđeno je da bolesnici sa prolapsom PML imaju slabiju funkcionalnu rezervu izraženu kroz NYHA klasu, veći procenat poremećaja ritma po tipu apsolutne aritmije kao i veći operativni rizik izražen kroz aditivni i logistički *Euroscore*. Takođe je utvrđeno da bolesnici sa prolapsom prednjeg mitralnog listića imaju nižu ejeckionu frakciju, veći stepen dilatacije leve pretkomore kao i leve komore na kraju sistole, te veći procenat značajne trikuspidne regurgitacije. Razlika u dimenzijama leve komore na kraju diastole nije utvrđena.

U drugom odeljku prikazani operativni rezultati su pokazali da je prolaps prednjeg listića mitralne valvule kompleksniji u smislu patoanatomskog nalaza i broja primenjenih rekonstruktivnih tehnika. Osim u prosečnom broju ugrađenih graftova po bolesniku nisu utvrđene druge razlike na nivou same hirurške intervencije (trajanje procedure, primenjeni materijal za anuloplastiku i sl.). Naredna četiri odeljka (3 - 6) prikazala su veći operativni (2,7% vs 1,35%) i kasni mortalitet nakon jedne, pet i deset godina od operacije, 98,6% vs 96,5%; 87,10% vs 93,5%; 87,1% vs 93,5% u ispitivanoj grupi. U pogledu morbiditeta bolesnici nakon rekonstrukcije prolapsa prednjeg mitralnog listića takođe slabije prolaze. Po najmanje jednu postoperativnu komplikaciju imalo je 31,08% bolesnika iz ispitivane odnosno 28,38% bolesnika iz kontrolne grupe. U pogledu dugoročnog morbiditeta ova razlika se produbila i iznosi 33% vs 7,35%. Sedmi odeljak je pokazao značajan oporavak funkcionalne rezerve tokom perioda praćenja u obe, a osmi značajan porast osoba sa atrijskom fibrilacijom, ali samo u kontrolnoj grupi, 5% vs 2,4%. Deveti odeljak pokazuje da je tokom perioda praćenja u obe grupe bolesnika došlo do značajnog smanjenja dimenzija leve pretkomore i leve komore, ali bez promena u ejeckionoj frakciji. Ispitivana grupa pokazala je smanjenje težine trikuspidne regurgitacije i hipertrofije leve komore postoperativno, dok je u kontrolnoj grupi registrovan pad sistolnog pritiska u desnoj komori tokom perioda praćenja. Deseti odeljak je ključni deo ovog istraživanja jer se bavi suštinskim pitanjem, odnosno popuštanjem rekonstruktivne procedure. Multivarijantnom logističkom regresionom analizom je utvrđeno da su atrijska fibrilacija i end-diastolni dijametar kao numerička, odnosno end-sistolni dijametar kao kategorijska varijabla u odnosu na granicu ≥ 43 mm nezavisni prediktori popuštanja rekonstruktivne procedure PML. Najsnažniju prediktivnu vrednost ima end-sistolni dijametar ≥ 43 mm. Bolesnici sa ovim stepenom sistolne disfunkcije leve komore imaju skoro 7,5 puta veću šansu popuštanja rekonstruktivne procedure.

C. Uporedna analiza sa rezultatima iz literature

Dosadašnja istraživanja u najvećem broju navode prolaps prednjeg mitralnog listića kao nezavisni prediktor popuštanja mitralne valvuloplastike. Međutim, literatura se u analizi slabije funkcionalne trajnosti anteriornog prolapsa uglavnom zaustavlja na ovoj konstataciji, pa su studije koje se detaljnije bave ovim problemom veoma retke.

Rezultati disertacije se u glavnom slažu sa dosadašnjim istraživanjima u pogledu slabijeg preoperativnog kliničkog i ehokardiografskog statusa ovih bolesnika, ali su međutim na strani onih istraživanja koje smatraju da nema razlike u trajanju bolesti kod “posteriornog” i “anteriornog” prolapsa, obzirom na veliko prisustvo mladih osoba u ispitivanoj grupi kao i visok procenat atrijske fibrilacije među njima. Ovo istraživanje analizom literature dolazi do pretpostavke da je mehanika mlaza anteriornog “prolapsa” odgovorna za slabiji preoperativni lošiji status ovih bolesnika, veći stepen dilatacije leve pretkomore i komore te nižu ejeckionu frakciju.

Operativni i kasni mortalitet se nalaze na nivou donjih granica koje većina studija publikuje. Za prikazani operativni morbiditet se takodje može reći da odgovara većini studija. Medjutim kada je analiza funkcionalne trajnosti valvuloplastike prolapsa prednjeg mitralnog listića u pitanju, dobijeni rezultati su inferiorni u odnosu na rezultate drugih institucija. Razlozi za ovo su višestruki. Prvo, svega je trećina ispitanika bolesnika imala praćenje preko pet godina, a to su bolesnici operisani dok rekonstruktivne tehnike nisu bile u celosti usvojene. Drugo, disertacija je postavila kriterijume za funkcionalnu trajnost koji su rigorozniji nego u ostalim studijama. Treće, suštinska razlika u odnosu na druge studije leži u većem stepenu oštećenja funkcije leve komore ovih ispitanika. Kada je testirana trajnost procedure kod bolesnika sa očuvanim end-sistolnim pritiskom (≤ 40 mmHg) dobijena je funkcionalna trajnost od preko 90 % dok su bolesnici sa end-sistolnim pritiskom leve komore preko 40 mmHg imali svega 28,8% funkcionalnih zalistaka nakon deset godina od operacije. Ujednačeni po preoperativnoj funkciji miokarda rezultati disertacije pokazuju slične ili čak bolje rezultate funkcionalne trajnosti rekonstruktivne procedure PML. Ovakva zavisnost trajnosti procedure od funkcije miokarda daje pun smisao i opravdanost radnoj hipotezi disertacije. Literatura je jasna u činjenici da je sistolna disfunkcija osnovno oštećenje miokarda kod mitralne regurgitacije, da je odgovorna za kraće preživljavanje i za slabiju funkcionalnu trajnost rekonstruktivne procedure. Disertacija je potvrdila ove teorijske postavke i testirala njihovu ispravnost na problematici anteriornog prolapsa. Disertacija je otišla i stepen dalje određivši nakon kog stepena disfunkcije miokarda, izraženog kroz end-sistolne i end-dijastolne dimenzije, raste verovatnoća popuštanja valvuloplastike prolapsa prednjeg mitralnog listića. Kao nezavisni prediktor popuštanja procedure određeno je i prisustvo atrijalne fibrilacije, koja se u literaturi generalno pominje kao prediktor preživljavanja nakon mitralne valvuloplastike.

D. Objavljeni ili saopšteni rezultati koji čine deo teze

Rad objavljen u časopisu indeksiranom u CC bazi:

1. **I. Stojanovic**, P. Vukovic, S. Boskovic, Lj. Vuk, N. Stokuca. *Repair of Hammock Mitral Valve With Hypoplastic Posterior Leaflet in An Adult*. J Heart Valve Dis. 2010 Nov;19(6):803-5.
2. **I. Stojanovic**, P. Milačić, S. Jagodić, Lj. Jovović, M. Gojnic. *Transecting the Aorta to Close the Aortic Valve Paravalvular Space*. Ann Thorac Surg 2008; 86: 1386 – 7.

E: Zaključak

Doktorska disertacija „PROCENA KLINIČKIH I EHOKARDIOGRAFSKIH PREDIKTORA TRAJNOSTI REKONSTRUKTIVNE HIRURGIJE PROLAPSA PREDNJEG LISTIĆA MITRALNE VALVULE“ kandidata Ass Dr Ivana Stojanovića predstavlja originalan naučni rad zasnovan na velikom ličnom iskustvu iz oblasti rekonstruktivne hirurgije mitralnog zalistka, a obradjena tema je veoma zahtevna i aktuelna.

Ciljevi istraživanja su jasno postavljeni a metodologija detaljno objašnjena. Rezultati su precizno prikazani i praćeni su obimnom i razložnom analizom iz koje su proizašli pravilno izvedeni zaključci. Utvrđjeni prediktori popuštanja rekonstruktivne procedure PML bi trebalo da omoguće prepoznavanje bolesnika sa povećanim rizikom popuštanja rekonstruktivne procedure, što predstavlja originalni i suštinski naučni doprinos ove disertacije, sa značajnom primenom u kliničkoj praksi.

Komisija daje pozitivnu ocenu doktorskoj disertaciji i smatra da ona predstavlja bitan doprinos rekonstruktivnoj hirurgiji prednjeg mitralnog listića.

Uzevši u obzir napred navedeno, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati pozitivnu ocenu priložene doktorske disertacije Ass Dr Ivana Stojanovića, mr sci med, i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktor medicinskih nauka.

Beograd, 10.12.2011.

Mentor

Prof. Dr. Miljko Ristić

Članovi komisije.

Prof Dr Bosiljka Vujisić-Tešić

Doc. Dr. Predrag Milojević

Prof. Dr. Boško Djukanović