

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Izveštaj o ispunjenosti uslova i ocena opravdanosti predloga teme za izradu doktorske disertacije

Naslov teme:

**Komparativna analiza rezultata
perkutane transluminalne balon dilatacije i hirurške komisurotomije
kongenitalne valvularne stenozе aorte.**

Kandidat: Dr. Sergej Prijić mr sci med

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 17. novembra 2011. godine imenovana je Komisija za ocenu podobnosti prijavljene doktorske disertacije: **"Komparativna analiza rezultata perkutane transluminalne balon dilatacije i hirurške komisurotomije kongenitalne valvularne stenozе aorte"** kandidata dr. Sergeja Prijića, u sastavu:

- 1. Prof. dr Petar Seferović**
- 2. Doc. dr Vladislav Vukomanović**
- 3. Prof. dr Rudolf Papić, profesor u penziji**

Mentor: Doc. Dr Jovan Košutić

Na osnovu analize priložene dokumentacije u vezi sa temom predložene doktorske disertacije, nakon razgovora sa kandidatom, a prema kriterijumima za procenu podobnosti teme, članovi Komisije podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Podaci o kandidatu:

Dr Sergej Prijić je rođen 28. aprila 1976. godine. Po profesiji je doktor medicine. Član je srpskog lekarskog društva. Aktivno govori engleski jezik. Živi i radi u Beogradu, oženjen je i ima jedno dete.

Medicinski fakultet je upisao 1994. godine. Tokom studija radi kao demonstrator na katedri za medicinsku fiziologiju i aktivno učestvuje u naučno-istraživačkom radu iz oblasti kliničke i predkliničke farmakologije. Program stručnog obrazovanja na Medicinskom fakultetu u Beogradu, savladao je u redovnom roku, sa prosečnom ocenom: devet.

Posle završenog školovanja, u okviru programa za talentovane studente, lekarski staž obavlja kao pripravnik Medicinskog fakulteta. Stručni ispit za doktora medicine polaže 2002. godine u republičkom Ministarstvu zdravlja, nakon čega radi kao klinički lekar i lekar na specijalizaciji iz pedijatrije u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije. Specijalistički ispit je položio 2008. godine sa ocenom 5 i kvalifikacijom "summa cum laude". Posle završene specijalizacije obavlja posao lekara specijaliste pedijatrije u službi za lečenje i ispitivanje bolesti srca i krvnih sudova.

Magistarske studije iz medicinske genetike upisuje 2001. godine. Sa najvišom prosečnom ocenom u klasi je savladao sve predviđene ispite, uključujući i usmeni magistarski ispit sa ocenom: deset. Marta 2007. godine je odbranio magistarsku tezu pod naslovom: »Analiza polimorfizma gena za metilen-tetrahidrofolat reduktazu kod dece sa defektom neuralne tube i kod njihovih majki».

Aktivno učestvuje na kongresima, kursevima kontinuirane medicinske edukacije i stručnim sastancima koji se održavaju u našoj zemlji i u inostranstvu. Koautor (i autor) je radova iz oblasti kardiologije, hemato-onkologije, nefrologije, farmakologije i toksikologije koji su, između ostalog, publikovani u renomiranim časopisima indeksiranim u Current Contents-u.

B. Spisak publikovanih radova kandidata objavljenih u celini

1. Kosutic J, Minic P, Sovtic A, **Prijic S**. Upper Lung Lobe Systemic Artery – Pulmonary Vein Fistula With Signs and Symptoms of Congestive Heart Failure: Successful Treatment With Coil Embolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2007;18(2):299-302.
2. Vujic A, Kosutic J, Bogdanovic R, **Prijic S**, Milicic B and Igrutinovic Z. Sonographic assessment of normal kidney dimensions in the first year of life - a study of 992 healthy infants. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(8):1143-50.
3. Kosutic J, **Prijic S**, Kosutic I. Beta-blockers in pediatric cardiology. In: Momoka Endo et Nanami Matsumoto, editors. *Beta-Blockers: New Research*. New York: Nova Science Publishers Inc; 2008. p. 75-105.
4. Bjelakovic B, Sulovic Lj, Jovancic D, Saranac Lj, Vojinovic J, **Prijic S**, Vukomanovic V, Ilic S. Pulse Dose of Metil-Prednisolon as a Life-Saving Treatment Option in a 14-year-old Boy with Fulminant Myocarditis - Case Report. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2010;27(3):179-83.
5. Kosutic J, **Prijic S**, Vujic A. Successful Closure of Large Congenital Coronary Fistula with an Amplazer Vascular Plug: A Case Report and Review of the Literature. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2011; 2(3) 513-516.
6. **Prijic S**, Rakić S, Nikolić Lj, Jovičić B, Stajević M, Vukomanović V, Košutić J. Levosimendan kod dece sa najtežom formom kongestivne srčane insuficijencije refraktarnom na dobutamin/milrinon. *Vojnosanit Pregl*. 2011;68(11):979-84.
7. Bogdanović R, Kuburović V, Stajić N, Mughal SS, Hilger A, Ninić S, **Prijic S**, Ludwig M. Liddle syndrome in a Serbian family and literature review of underlying mutations. *Eur J Pediatr* 2011; in press.
8. Vukomanovic V, Stajevic M, **Prijic S**, Bjelakovic B. Interrupted Aortic Arch, Aortopulmonary Window and Complete Atrioventricular Septal Defect: An unusual Triad. *Indian Pediatrics*. 2011; in press.
9. Košutić J, **Prijic S**, Vukomanović V, Rakić S, Kuburović V. Primena stentova u lečenju opstruktivnih lezija luka aorte kod dece – neposredni i srednjoročni rezultati. *Srp Arch Celok Lek*. 2011; u štampi.

Spisak publikovanih radova koji su objavljeni u ediciji «Problemi u pedijatriji».

10. Rakić S, Vukomanović V, Košutić J, Kuburović V, **Prijic S**. Long QT i Brugada sindrom. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2007. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2008 (28). Str 274-87.
11. Rakić S, Vukomanović V, Košutić J, **Prijic S**, Kuburović V. Moždani infarkt kod dece sa obolenjima srca. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2009. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2010 (30). Str 195–205.
12. Košutić J, **Prijic S**, Vukomanović V, Mijomanović B, Rakić S, Kuburović V. Primena stentova u lečenju urođenih srčanih mana – inicijalni rezultati. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2009. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2010 (30). Str 357–367.
13. Košutić J, Stajević M, Šehić I, Ugrinović B, Vukomanović V, Rakić S, **Prijic S**. Indikacije i optimalan uzrast za hiruršku korekciju izolovanog otvora međukomorske pregrade. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2010. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2011 (31). Str 321-328.
14. Ninić S, Vukomanović V, Košutić J, Kuburović V, **Prijic S**. Ventrikularne ekstrasistole – beznačajan nalaz ili uvod u ozbiljne aritmije. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2010. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2011 (31). Str 329-343.
15. Kuburović V, Vukomanović V, Košutić J, Ninić S, **Prijic S**. Kliničke karakteristike i genetska osnova bolesnika sa neuro-kardio-facijalno-kutanim sindromima. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2010. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2011 (31). Str 345-356.
16. Vukomanović V, Košutić J, Janković B, Ninić S, **Prijic S**, Jovičić B, Despot I. Funkcijska ehokardiografija u odeljenju za intenzivnu negu novorođenčeta. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2010. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2011 (31). Str 73-81.
17. Ninić S, Vukomanović V, Košutić J, **Prijic S**, Kuburović V. Aritmogena kardiomiopatija desne komore. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2011. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; u štampi.
18. Kuburović V, Vukomanović V, Košutić J, Ninić S, **Prijic S**. Etiopatogeneza cilijopatija i kliničke manifestacije Alstromovog sindroma. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2011. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; u štampi.
19. **Prijic S**, Košutić J, Vukomanović V, Stajević M, Ninić S. Savremeni pristup dijagnostici i lečenju aortne stenoze kod dece. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2011. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; u štampi.

B. OBRAZLOŽENJE TEME:

1. NAUČNA OBLAST:

MEDICINA;

Uža naučna oblast: Kardiologija.

2. PREDMET RADA:

Kongenitalna valvularna stenoza aorte predstavlja urođeno morfološko suženje aortnog ušća i čini 5% od ukupnog broja urođenih srčanih mana.

Učestalost dece muškog pola sa ovom manom je 3-4 puta veća od učestalosti dece ženskog pola. U većini slučajeva ova mana je povezana sa bikuspidnom aortnom valvulom. Klinička slika je određena stepenom stenozе, koja zavisno od transvalvularnog gradiјenta pritiska (PG) može da bude blaga (PG <50 mm Hg), umerena (PG 50-75 mm Hg) i teška (PG >75 mm Hg). Postoje dva klinička oblika kongenitalne valvularne stenozе aorte: klasična forma (90% bolesnika) i kritična novorođenačka stenoza aorte (10% bolesnika).

Kod јedne trećine bolesnika indikovana je intervencija po tipu balon dilatacije ili hirurške komisurotomije. Perkutana transluminalna balon valvuloplastika je uspešna palijativna metoda za rešavanje kongenitalne valvularne stenozе aorte kod dece, čiji su rezultati uporedivi i ravnopravni sa rezultatima hirurškog tretmana ove mane.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA:

U predviđenoј studiji, planira se prikaz dvadesetogodišnjeg iskustva (od 1992. do 2012. godine) u izvođenju balon dilatacije i hirurške komisurotomije u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije, uz napomenu da je vremenom tehnički pristup pretrpeo modifikacije prateći savremene trendove razvoja pedijatrijske interventne kardiologije i kardiohirurgije.

Planirana analiza tretmana dece sa kongenitalnom valvularnom stenozom aorte će imati sledeće ciljeve:

- o Definicija početnih parametara koji su predstavljali indikaciju za balon dilataciju tj. hiruršku komisurotomiju;
- o Analiza dodatnih strukturnih oboljenja srca;
- o Prikaz neposrednog ishoda, komplikacija i stepena novonastale aortne regurgitacije nakon učinjenih intervencija;
- o Procena progresije stepena aortne stenozе i insuficijencije tokom vremena nakon učinjenih intervencija;
- o Određivanje preživljavanja i odsustva potrebe za naknadnom intervencijom tokom vremena;
- o Poređenje ranog i kasnog ishoda nakon učinjene perkutane transluminalne balon valvuloplastike i hirurške komisurotomije.

Ispitivanje će takođe obuhvatiti poređenje dobijenih rezultata sa rezultatima balon dilatacije i hirurške komisurotomije dostupnih iz naučne literature, radi bolje procene neposrednih i udaljenih efekata, a samim tim i realnije procene u izboru inicijalne metode lečenja dece sa stenozom aorte.

4. METODE ISTRAŽIVANJA:

Tip studije. Predviđena studija je retrospektivno – prospektivnog tipa, sa evaluacijom početnih parametara, ranog i kasnog ishoda učinjenih intervencija, a obuhvatiće dvadesetogodišnji period od 1992 do 2012 godine.

Mesto i period istraživanja. Istraživanje će se obaviti u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije «Dr Vukan Čupić», tercijarnom pedijatrijskom centru sa odeljenjem za ispitivanje i lečenje bolesti srca i krvnih sudova.

Selekcija ispitanika. Planirana je analiza učinjenih intervencija kod 30 bolesnika sa KVSA kojima je učinjena balon dilatacija i 20 bolesnika kod kojih je učinjena hirurška komisurotomija. Prema publikovanim podacima u vezi sa rezultatima balon dilatacije i hirurške komisurotomije, pretpostavljenoj kliničkoj značajnosti potencijalne razlike i projektovanoj stopi "gubitka" podataka, za dvosmerno testiranje hipoteze (sa $\alpha=0,05$ i $\beta=0,2$) minimalna veličina uzorka je 40 ispitanika (po 20 ispitanika u svakoj grupi). Metoda kojom je određena veličina ispitivanih grupa je zasnovana na preporukama Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, kao i na osnovu kompjuterskog programa «MedCalc statistical software».

Instrumenti merenja. Analiza učinjenih intervencija će biti postignuta na osnovu evaluacije ranog i kasnog ishoda nakon korekcije mane. Ishod intervencije i ključni parametri u praćenju bolesnika će se procenjivati na osnovu komplikacija vezanih za samu proceduru, rezidualnog gradijenta pritisaka, novonastale aortne regurgitacije, smrtnosti, te potrebe za naknadnom redilatacijom ili operacijom. U studiji je planirana retrospektivna analiza medicinske dokumentacije koja se odnosi na anamnestičke i kliničke podatke, ultrazvučne nalaze i referate sa učinjenih kateterizacija, kao i prospektivna analiza kliničkih, manometrijskih i ehokardiografskih parametara ključnih za procenu ishoda BD i HK. Evaluacija pojedinačnih parametara podrazumeva sledeće metode:

- o Anamnestički podaci će se odnositi na praćenje toka, simptoma i znakova bolesti, uzrast pri postavljanju dijagnoze i analizu stanja bolesnika nakon učinjenih intervencija;
- o Klinički nalazi će se procenjivati na osnovu opštog aspekta bolesnika, palpacije prekordijuma i perifernih pulseva, auskultacije srca, radiografskog i elektrokardiografskog pregleda;
- o Morfologija, anatomija i pokretljivost aortne valvule će se procenjivati ehokardiografskim presledom u 2D i M-modu;
- o Step en aortne stenoze i gradijent pritisaka između leve komore i aorte će se određivati ehokardiografski u apikalnom petošupljinskom preseku (alternativno u preseku tri šupljine ili suprasternalnom preseku) merenjem najveće brzine protoka korišćenjem CW Doppler-a;
- o Kod bolesnika sa učinjenom kateterizacijom srca, dijametar aortnog ušća će se određivati pomoću cineangiografije korišćenjem veličine katetera u svrhu korektne magnifikacije, a manometrijskim putem će se meriti invazivni PG između leve komore i aorte;
- o Step en aortne regurgitacije će se određivati na osnovu kvalitativnih i kvantitativnih ehokardiografskih tehnika, od kojih će ključnu ulogu imati «Color Doppler» metoda u cilju procene relativne dužine i širine regurgitacijskog mlaza te prisustva retrogradnog protoka u abdominalnoj aorti. Aortna insuficijencija će biti semikvantifikovana od 1+ do 3+;
- o Morfološka i funkcionalna analiza srca, kao i analiza eventualnih dodatnih strukturnih oboljenja će biti učinjena metodama koje predviđa standardni ehokardiografski pregled.

Neposredni uspeh BD i HK će se procenjivati na osnovu proceduralno uslovljenih komplikacija, postizanja relativnog smanjenja PG za $\geq 40\%$, maksimalnog rezidualnog „peak to peak” gradijenta pritisaka ≤ 50 mmHg tj. maksimalnog rezidualnog Doppler gradijenta pritisaka ≤ 60 mmHg i stepena novonastale aortne insuficijencije. Tokom udaljenog praćenja bolesnika, biće učinjena evaluacija progresije stepena restenoze i aortne insuficijencije, kao ključnih parametara za procenu potrebe za naknadnim intervencijama koje podrazumevaju ponovnu balon dilataciju, hiruršku valvulotomiju ili zamenu aortne valvule implantacijom mehaničke ili biološke valvule tj. operaciju po Ross-u (zamena aortnog korena pulmonalnim autograftom uz reinserciju koronarnih arterija i rekonstrukciju plućne aratrije pomoću homografa).

Statistička analiza. Podaci će biti predstavljeni kao srednja vrednost i standardna devijacija tj. kao medijana i interkvartilni rang. Poređenje između grupa će biti ostvareno pomoću t-testa, analize varijanse (ANOVA) i Fisher-ovog testa. Određivanje linearne korelacije će biti izvedeno Pearson-ovim testom, a analiza preživljavanja (bez naknadne intervencije) će se analizirati Kaplan-Meier krivom preživljavanja. Razlika između grupa će se smatrati značajnom ako je nivo značajnosti (p) $< 0,05$.

5. AKTUELNOST PROBLEMATIKE U SVETU:

Perkutana transluminalna balon valvuloplastika (balon dilatacija) i hirurška komisurotomija predstavljaju inicijalne metode u tretmanu dece sa kongenitalnom valvularnom stenozom aorte. Hirurška komisurotomija se izvodi pomoću vantelesnog krvotoka. Balon dilatacija se izvodi retrogradnim putem, pomoću punkcije femoralne arterije i pod radiografskom kontrolom. Prva balon dilatacija kongenitalne valvularne stenozе aorte urađena je 1983. godine. Podaci iz literature ukazuju na slične rezultate ova dva različita pristupa. Nažalost, vrlo su retke dizajnirane studije koje omogućavaju validnu komparaciju. Naime, postojeće analize su retrospektivne, odnose se na relativno male grupe ispitanika koji su različitog uzrasta i demografskih karakteristika, a takođe se odnose na različite operativne tehnike. Interventno-kardiološki i hirurški pristupi mogu da se analiziraju u pogledu komplikacija vezanih za samu proceduru, neposrednog smanjenja gradijenta pritisaka, novonastale aortne insuficijencije, potrebe za naknadnom intervencijom, kao i pogledu dugročnog preživljavanja. Nakon određenog vremena, kod većine bolesnika je indikovana ponovna intervencija. Prema najnovijim istraživanjima, preživljavanje nakon balon dilatacije uz odsustvo potrebe za naknadnom intervencijom se postiže kod 54-63% tokom 10 godina, tj. 46-48% bolesnika tokom 14,4 godina. Tokom godina beleži se značajan napredak u hirurškom tretmanu, tako da prema skorašnjim studijama 56-90% bolesnika ne zahteva reintervenciju u periodu od 10 godina tj. 60% bolesnika u periodu od 15 godina nakon hirurške valvulotomije.

6. OČEKIVANI REZULTATI:

Ispitivanje koje se planira ima praktični značaj, do sada nije vršeno u našoj zemlji a rezultati predviđene studije bi imali dragocen doprinos u kliničkoj praksi.

Originalni naučni napredak se odnosi na procenu efikasnosti perkutane transluminalne balon valvuloplastike i hirurške komisurotomije kao palijativnih metoda u tretmanu dece sa kongenitalnom stenozom aorte.

Podaci iz literature ukazuju na slične rezultate ova dva različita palijativna pristupa. S obzirom da su retke dizajnirane studije koje omogućavaju validnu komparaciju, dobijeni podaci bi bili aktuelni i značajno bi doprineli u analizi i stvaranju konsenzusa vezanog za inicijalni tretman izbora kod bolesnika sa aortnom stenozom u našem regionu.

D. ZAKLJUČAK (obrazloženje opravdanosti teme)

Na osnovu analize priložene dokumentacije, članovi komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije **"Komparativna analiza rezultata perkutane transluminalne balon dilatacije i hirurške komisurotomije kongenitalne valvularne stenozе aorte"** kandidata dr Sergeja Prijića značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na tretman dece sa kongenitalnom valvularnom aortnom stenozom.

Podaci iz literature ukazuju na slične rezultate balon dilatacije i hirurške komisurotomije. Interventno-kardiološki i hirurški pristupi mogu da se analiziraju u pogledu smanjenja gradijenta pritisaka, komplikacija, novonastale aortne insuficijencije, potrebe za naknadnom intervencijom i u pogledu dugročnog preživljavanja. Dizajnirane studije koje omogućavaju validnu komparaciju su malobrojne. Podaci dobijeni ovom studijom bili bi aktuelni i značajno bi doprineli u analizi i stvaranju konsenzusa vezanog za inicijalni tretman izbora kod bolesnika sa aortnom stenozom u našem regionu.

Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata dr Sergeja Prijića, ali i mentora, doc. dr Jovana Košutića, kao i aktuelnost predložene teme, predstavljaju realnu osnovu da će istraživanje biti izvršeno kompetentno i na savremen način.

Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijla, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da kandidatu dr Sergeju Prijiću odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

Komisija:

Beograd, 10. dec. 2011. godine

1. Prof. dr Petar Seferović

2. Doc. dr Vladislav Vukomanović

3. Prof. dr Rudolf Papić, profesor u penziji