

## NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

### UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj dana 05.06.2024. godine, broj 19/XXVI-1/3-MK, imenovana je komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

#### **„Komparativna analiza preživljavanja i hemodinamskih karakteristika šavnih i bešavnih valvula kod pacijenata lečenih zbog teške izolovane aortne stenozе“**

kandidata dr Marka Kaitovića, zaposlenog na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu. Mentori disertacije su: Doc. dr Slobodan Mićović i Doc. dr Milan Dobrić.

Komisija za ocenu završne doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ivan Stojanović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu;
2. Doc. dr Jovana Jakovljević Uzelac, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu;
3. Prof. dr Zorica Mladenović, profesor Medicinskog fakulteta VMA

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završne doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta

### IZVEŠTAJ

#### **A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Marka Kaitovića napisana je na ukupno 88 strana, sadrži 20 tabela, 14 grafikona i 22 slike. Doktorska disertacija je podeljena na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. Na početku doktorske disertacije nalaze se podaci o komisiji i sažetak na srpskom i na engleskom jeziku.

**Uvod** (25 strana) je podeljen na 6 podpoglavlja u kojima je detaljno navedena problematika na koju se istraživanje odnosi. Prvo je slikovito prikazana anatomija, histologija i fiziologija aortne valvule. Zatim je opisana aortna stenoza kao najčešće degenerativno valvularno oboljenje srca, kroz patofiziologiju, kliničku sliku i dijagnozu. Potom su navedeni modaliteti lečenja sa detaljnim opisom hirurškog postupka zamene stenozirane aortne valvule. U poglavlju o veštačkim valvulama prikazana je njihova podela, razvoj tehnologije izrade, razlika u hirurškoj tehnici implantacije, njihove prednosti i mane, kao i potencijalne komplikacije nakon njihove ugradnje. Uvod se završava sa značajem o potrebi praćenja pacijenata sa zamenjenom aortnom valvulom.

**Ciljevi istraživanja** (1 strana) su precizno definisani i obuhvataju ispitivanje o preživljavanju, hemodinamskim karakteristikama i komplikacijama nakon ugrađene šavne odnosno bešavne valvule kod pacijenata koji su hirurški lečeni zbog izolovane teške aortne stenoze.

**Materijal i metode** (4 strane) ima 6 podpoglavlja. Na početku se navodi da je istraživanje dizajnirano po tipu retrospektivne kohortne studije i da je sprovedeno među pacijentima operisanim na Klinici za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje” u periodu od januara 2018. godine do 1. jula 2021. godine. Dalje su precizno navedeni kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije, veličina uzorka, način selekcije ispitanika i instrumenti merenja. Podaci su prikupljeni od 339 ispitanika, korišćenjem istorija bolesti iz institucionalne baze podataka. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Obrada prikupljenih podataka radila se uz pomoć programskog statističkog paketa SPSS, verzija 20 i obuhvatila je testove za procenu značajnosti razlike, korelacionu analizu, univarijantni i multivarijantni linearni i logistički regresioni model.

U poglavlju **Rezultati rada** (32 strane) se kroz 20 tabela, 14 grafikona i odgovarajuća tekstualna objašnjenja prikazuju rezultati ovog istraživanja. Dobijeni rezultati podeljeni su u tri celine, od koji se prva odnosi na analizu preživljavanja pacijenta i pojavu moždanog udara, infektivnog endokarditisa i potrebe za valvularnom reoperacijom pacijenata nakon ugradnje šavne u odnosu na bešavnu valvulu. Drugi deo se odnosi na analizu funkcije srca i hemodinamskih parametara preko proteze pre i nakon ugradnje šavne u odnosu na bešavnu

valvulu. Treći deo se odnosi na analizu prediktivnog uticaja nesrazmernog odnosa pacijent-valvula na preživljavanje pacijenata i pojavu moždanog udara, infektivnog endokarditisa i potrebe za valvularnom reoperacijom pacijenata nakon ugradnje šavne i bešavne valvule.

U poglavlju **Diskusija** (10 strana) izvršena je analiza prikazanih rezultata i komparacija sa podacima u literaturi. Prvo su komentarisani rezultati preživljavanja i pojava komplikacija nakon ugradnje šavne odnosno bešavne valvule, a potom su razmatrani dobijeni prediktivni faktori. Dalje su komentarisani dobijeni hemodinamski parametri preko obe vrste valvule i njihov uticaj na oporavak srčanog mišića na osnovu regredirane mase miokarda leve komore. Takođe, komentarisani su i uticaj prediktivnih vrednosti nesrazmernog odnosa veličine pacijent-valvula na preživljavanje i pojavu valvularnih komplikacija naših pacijenata u odnosu na pacijente iz velikih baza podataka.

**Zaključak** (2 strane) sastavljen od 16 precizno definisanih konstatacija, redosledom koji prati tok rezultata istraživanja.

Poglavljje **Literatura** (13 strana) sadrži 201 bibliografskih jedinica uglavnom iz referentnih časopisa, pretežno novijeg datuma.

## **B) PROVERA ORIGINALNOSTI DOKTORSKE DISERTACIJE**

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije, utvrđeno je podudaranje teksta od 7%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je korišćenja citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije. Ovakav nalaz 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 istraživanje je uključeno 238 pacijenata sa konvencionalnom, šavnom valvulom i 101 pacijent sa bešavnom Perceval valvulom. Analiza je pokazala da nije bilo razlike u mortalitetu

( $p=0,400$ ), srčanim uzrocima smrti ( $p=0,733$ ), pojavi postoperativnog šloga ( $p=0,937$ ), infektivnog endokarditisa ( $p=0,445$ ) i potrebe za reoperacijom valvule ( $p=0,137$ ) nakon prosečnog perioda praćenja od dve godine među pacijentima koji su dobili šavnu u odnosu na one sa bešavnom valvulom nakon hirurškog lečenja teške aortne stenozе. Operativna vremena potrebna za implantaciju valvule bila su značajno kraća kod pacijenata sa bešavnom valvulom nego kod pacijenata sa šavnom valvulom u smislu kraće dužine trajanja ekstrakorporalne cirkulacije ( $p=0,038$ ) i dužine srčanog zastoja ( $p<0,001$ ). Jednostavnost implantacije je uticala da je minimalno invazivni hirurški pristup češće bio zastupljen u bešavnoj grupi u odnosu na šavnu i to kroz ministernotomiju ( $p=0,049$ ) i kroz torakotomiju ( $p<0,001$ ). Iako su operativna vremena bila kraća u bešavnoj grupi, preživljavanje se nije razlikovalo među grupama analizom Kaplan-Majerove krive sa log rang testom ( $p=0,797$ ). Multivarijantni Koksov regresioni model je pokazao da su nezavisni prediktori smrtnog ishoda nakon dve godine praćenja od ugradnje biološke valvule bili starija životna dob, veći preoperativni EuroScore II, šlog u toku praćenja i komplikacija vezana za valvulu kao što su ugradnja trajnog srčanog vodiča, infektivni endokarditis valvule i reoperacija valvule. Od ukupno 339 pacijenata na kontrolni ehokardiografski pregled nakon prosečnog perioda praćenja od 2 godine došlo je 211 (73%) pacijenata. Tako da je u cilju istraživanja hemodinamskih karakteristika i regresije mase miokarda leve komore uključeno 141 pacijent iz grupe konvencionalnih, šavnih i 70 pacijenata iz bešavne grupe, Perceval. Obe valvule su pokazale dobre hemodinamske karakteristike u smislu snižavanja: postoperativnih gradijenata pritiska, hipertrofije leve komore kao i mase miokarda i indeksirane mase miokarda leve komore. Ali Perceval valvula je u odnosu na konvencionalnu valvulu imala značajno niže gradijente srednjeg transvalvarnog pritiska kako na otpustu ( $13,58 \pm 4,1$  mmHg prema  $17,03 \pm 6,6$  mmHg) ( $p=0,001$ ) tako i nakon perioda praćenja ( $12,3 \pm 3,7$  mmHg prema  $19,0 \pm 8,3$  mmHg) ( $p=0,002$ ). Međutim i pored ove hemodinamske prednosti, stepen regresije mase i indeksirane mase se nije razlikovao među ove dve vrste valvula nakon prosečnog perioda. Pojava blage i umerene transvalvularne aortne insuficijencije bila je češća u Perceval grupi nakon perioda praćenja ( $p=0,017$ ). Nakon izračunavanja prediktivnih vrednosti indeksirane površine otvora za svakog pacijenta pokazana je učestalost nesklada između pacijenta i površine valvule tj. PPM od 60% (204/339) za celu ispitivanu kohortu. Analiza Kaplan-Majerove krive sa log rank testom ( $p=0,144$ ) pokazuje da nema razlike u preživljavanju pacijenata među pacijentima koji su imali PPM u odnosu na one koji nisu imali PPM. Takođe, nije bilo razlike u

srčanim uzrocima smrti, pojavi postoperativnog šloga, infektivnog endokarditisa i potrebe za reoperacijom nakon prosečno dve godine praćenja među pacijentima koji nisu imali PPM u odnosu na one koji su imali PPM nakon ugradnje bilo kog tipa biološke proteze. Multivarijantni Koksov regresioni model je pokazao je da su nezavisni prediktori smrtnog ishoda nakon prosečno dve godine praćenja kod pacijenata sa PPM-a bili preoperativno veća NYHA klasa i veći Euroscore II kao i duži boravak u jedinici intenzivne nege. Učestalosti pojave umerenog i teškog stepena PPM se nisu razlikovale među pacijentima koji su dobili konvencionalnu u odnosu na one koji su dobili Perceval valvulu ( $p=0,106$ ). Analiza Kaplan-Majerove krive pokazala je da nije bilo razlike u preživljavanju, srčanim uzrocima smrti, pojavi postoperativnog šloga, infektivnog endokarditisa i potrebe za reoperacijom nakon prosečnog vremena praćenja od dve godine među pacijentima koji su imali PPM nakon ugradnje šavne u odnosu na one koji su imali PPM nakon ugradnje bešavne valvule. Pacijenti koji su imali PPM a dobili su bešavnu valvulu, imali su značajno niže vrednosti maksimalnih i srednjih transvalvularnih gradijenata u odnosu na pacijente koji su imali PPM a ugrađena im je šavna valvula.

#### **D) UPOREDNA ANALIZA SA REZULTATIMA IZ LITERATURE**

Prva, i za sada jedina, multicentrična randomizovana PERSIST-AVR studija je dizajnirana radi poređenja i praćenja Perceval bešavne valvule sa standardnom šavnom valvulom nakon jedne i 5 godina. Tokom dvogodišnje randomizacije, od 2016. do 2018. godine, i nakon jednogodišnjeg praćenja 910 pacijenata iz 47 centara nije pokazana razlika u stopi mortaliteta, infarkta miokarda, šloga i potrebe za reintervencijom između bešavne i šavne valvule. Perceval grupa je imala značajno kraće operativno vreme u odnosu na konvencionalnu grupu (ekstrarkorporalna cirkulacija 71.0 min prema 87.8 min i srčanog aresta 48.5 min prema 65.2 min). Takođe potreba za dobijanjem stalnog srčanog vodiča bila je veća u Perceval grupi 11.1% prema 3.6% u konvencionalnoj. Istraživanje je pokazalo da se čak 25% novonastalog bloka grane dešavalo nakon implantacije Perceval valvule veličine XL. Ova veličina je u međuvremenu redizajnirana što je dovelo do smanjivanja stope ugradnje trajnog vodiča. Petogodišnje praćenje je završeno decembra 2023. godine te se rezultati očekuju. Naša studija je pokazala slično preživljavanje pacijenata kao i stopu postoperativnih komplikacija u grupi šavnih u odnosu na grupu bešavnih valvula, nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine. U šavnoj grupi umrlo je

13,9% a u bešavnoj grupi 10,9% pacijenata nakon perioda praćenja. Nije bilo razlike u preživljavanju između grupa muškaraca i grupa žena. Za razliku od navedene studije naša je nerandomizovana, ovaj nedostatak, pri upoređivanju dve navedene grupe pacijenata, je donekle umanjen korišćenjem propensity score-a. Isti tip studije koja je sprovedena u Turskoj, samo sa manjim brojem pacijenata od naše studije, pokazao je da nema razlike u mortalitetu i morbiditetu kod ove dve grupe pacijenata. U skladu sa prethodnim studijama, operativna vremena, trajanje ekstrakorporalne cirkulacije i srčanog aresta, značajno su bila kraća u Perceval grupi u odnosu na konvencionalnu grupu. Naše istraživanje je pokazalo da su stariji pacijenti, sa većim preoperativnim EuroScore II, postoperativnim neurološkim komplikacijama kao i komplikacijama vezanih za valvulu imali veću verovatnoću lošijeg ishoda. Takođe, podaci govore da pacijenti koji su dobili Perceval valvulu su češće bili operisani minimalno invazivnim pristupom, kroz ministernotomiju a značajnije češće kroz prednje-bočnu torakotomiju nego pacijenti koji su dobili konvencionalni zalizak. Na osnovu ove činjenice, očekivalo bi se da je krvarenje i potreba za transfuzijom krvi bila manja u Perceval grupi. Međutim, naši rezultati govore, da i pored slične stope revizija zbog krvarenja, broj tranfuzija koncentrovanih eritrocita je bio veći u Perceval grupi nego u konvencionalnoj. Ti rezultati su u suprotnosti sa nalazima studija sprovedenih u visoko razvijenim zemljama. Podaci iz literature govore o pojavi prolazne trombocitopenije koja se javlja trećeg do petog postoperativnog dana nakon ugradnje Perceval proteze ali bez potrebe za transfuzijom krvi. Svakako, neophodno je sprovести detaljnije istraživanje kako bi se utvrdili potencijalni uzroci veće potrebe za transfuzijom krvi u našoj Perceval grupi.

Belgijska prospektivna studija pokazuje da su nakon 11-godišnjeg iskustva sa Perceval valvulom imali prosečni period praćenja pacijenata od 3 godine. Ukupni mortalitet u ovoj studiji je nakon 2 godine bio nešto veći nego u našoj studiji (13,2% prema 10,9%). Objašnjenje se nalazi u razlici u preoperativnom EuroScore-u II u Belgijskoj u odnosu na našu kohortu (5,1 prema 2,3). U našoj studiji on je bio jedan od nezavisnih prediktora ukupnog mortaliteta nakon perioda praćenja. Ovaj skor predstavlja meru preoperativnog zdravstvenog stanja i predikciju perioperativnih loših ishoda posle hirurgije bez komplikacija. U našoj kohorti, 10 pacijenata je imalo EuroScore II preko 8. Pored predviđenog 30-dnevnog mortaliteta od 10% (1/10), 40% pacijenata je preminulo nakon dvogodišnjeg perioda praćenja. Prema evropskim preporukama, pacijenti koji imaju EuroScore II iznad 8 se preporučuju za TAVI proceduru. Međutim, u Srbiji,

TAVI procedura do kraja 2021. godine je bila rezervisana samo za pacijente koji su mogli da sami snose troškove lečenja, jer zdravstveni fond nije pokrивao troškove ovog lečenja u periodu naše studije. Češće komplikacije koje se viđaju nakon ugradnje bešavne Perceval valvule u odnosu na konvencionalnu jesu pojava paravalvularne regurgitacije i poremećaji u sprovođenju srčanog ritma. Podaci iz literature pokazuju da mali procenat (2,3%) ima paravalvularnu regurgitaciju posle Perceval proteze. U našoj studiji, samo je jedan pacijent (1%) imao na otpustu blagu paravalvularnu regurgitaciju (do 1+). A kada poredimo poremećaje u sprovođenju, značajno veći broj pacijenata imalo je blok grane nakon Perceval valvule nego nakon konvencionalnog biološkog zaliska ali se to nije odrazilo na razliku u potrebi za ugradnjom stalnog srčanog vodiča između ove dve grupe. Verovatno uzrok malog procenta od 3% ugradnje stalnog pejsmejкера nakon Perceval valvule, u odnosu na početna iskustva u drugim studijama od 11%, je brzo prepoznavanje i primena adekvatne hirurške tehnike implantacije ove bešavne valvule.

Kada uporedimo naše Perceval rezultate sa sličnom studijom sprovedenoj u Nemačkoj, srednje vrednosti indeksirane mase leve komore na kraju praćenja su bile manje u našoj studiji nego u njihovoj (106,7 g/m<sup>2</sup> prema 119,7 g/m<sup>2</sup>). Objašnjenje se nalazi u dužini srednjeg vremena praćenja naše u odnosu na Nemačku kohortu (24 meseca prema 13,5 meseci) kao i u prosečnoj starosti kohorti (72 godine prema 77 godina). Naime, kraće vreme praćenja dovodi do nekompletnije regresije mase a starija populacija je duže vremena bila izložena hipertrofiji leve komore koja može da postane ireverzibilnija na regresiju zbog pojave miokardne fibroze.

Obzirom da učestalost nesrazmernog odnosa površine valvule i pacijenta odnosno PPM-a može uticati na preživljavanje i daleko je češća pojava nakon ugradnje biološke proteze istraživanje se odvijalo i u tom pravcu. U našoj studiji učestalost umerenog PPM-a je bila 55% dok je težak PPM imalo 4,7% pacijenata. Nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju, srčanim uzrocima smrti, pojavom šloga i potrebom za reintervencijom valvule kod pacijenata koji su imali umeren i težak PPM u odnosu na one koji nisu imali PPM nakon prosečno 2 godine praćenja. Velika švedska observaciona studija iz 2023. god. analizom nacionalnog registra, SWEDHEART, uključila je 16.423 pacijenata koji su dobili biološki zalizak. Izračunavanjem PPM-a po metodologiji kao i u našoj studiji, pokazana je slična učestalost kako umerenog od 52% tako i teškog PPM od 3% pacijenata. Učestalost umerenog PPM i u njihovoj studiji je bila najveća ali on je imao klinički zanemarljiv uticaj i nakon prosečnog 10-togodišnjeg praćenja u

odnosu na pacijente koji nisu imali PPM. Međutim, nakon navedenog perioda, pacijenti sa teškim PPM-om su imali značajno povećan rizik od mortaliteta i rehospitalizacije usled srčanog popuštanja u odnosu na pacijente bez PPM-a. Interesantan podatak je što su pokazali da je razlika u preživljavanju, između ove dve grupe pacijenata, postajala postepeno značajnija iz godine u godinu, do 11-te godine praćenja da bi se nakon tog perioda gubila. Iako smo imali slične učestalosti težine PPM-a, naša studija nije pokazala takav uticaj teškog PPM-a, verovatno zbog apsolutno malog broja pacijenata u toj kategoriji, kao i zbog značajno manjeg vremena praćenja. Slične rezultate pokazala je finska studija iz 2021. god. analizom 4074 pacijenta iz svog nacionalnog registra i njihovim srednjim 5-togodišnjim praćenjem od dobijanja biološke valvule. Navedene studije nisu pokazale uticaj stepena PPM-a na potrebu za reintervencijom ugrađene valvule.

## **E) OBJAVLJENI REZULTATI KOJI ČINE DEO TEZE**

1. Kaitovic M, Micovic S, Nesic I, Raickovic T, Dotlic J, Stojanovic I, Gazibara T. An Analysis of Early Results after Valve Replacement in Isolated Aortic Valve Stenosis by Using Sutureless vs. Stented Bioprostheses: A Single-Center Middle-Income Country Experience. *Medicina*. 2023; 59(6):1032. **M22 IF 2,6**

2. Kaitović M, Mićović S. Hirurško lečenje teške aortne stenozе upotrebom bešavne biološke valvule. *Medicinski podmladak*. 2025; 76(1) DOI 10.5937/mp76-44683 **M53 IF 0**

## **E) ZAKLJUČAK (obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):**

Ova doktorska disertacija je i prva studija u Srbiji koja omogućava sagledavanje preživljavanja, valvularnih karakteristika i postoperativnih komplikacija kod pacijenata lečenih zbog teške AS, ugradnjom konvencionalne, šavne valvule u odnosu na novu bešavnu Perceval valvulu. S obzirom da se radi o valvuli novije tehnologije, ona ima i do 10 puta veću cenu od konvencionalnih šavnih valvula, tako da je jedna od nekoliko studija koja je sprovedena u zemljama sa srednjim nivoom novčanog dohotka. U takvoj situaciji upotreba ove valvule je bila svakako ograničena samo za najteže pacijente u anatomskom smislu. To su stari pacijenti sa fragilnim tkivima, kalcifikovanom ascedentnom aortom i malim anularnim aortnim dijametrom



gde je upotreba bešavne tehnologije bila idealno rešenje, kako bi se smanjila manipulacija sa tkivima. Takođe, ehokardiografsko praćenje pacijenata nakon prosečno dve godine od ugradnje nam je omogućilo ne samo bolji uvid u prednosti i mane hemodinamskih parametara naših prvih 100 Perceval valvula, nego i u već dobro poznate konvencionalne proteze. Svakako prosečan period praćenja pacijenata od dve godine nije dovoljan da bi se videla dugotrajnost bešavnih valvula, te ovo istraživanje predstavlja dobar osnov za analizu kasnijih rezultata.

U Beogradu, 18.06.2024. godine

Mentori:

---

Doc. dr Slobodan Mićović

---

Doc. Dr Milan Dobrić

Članovi Komisije:

---

Prof. dr Ivan Stojanović

---

Doc. dr Jovana Jakovljević Uzelac

---

Prof. dr Zorica Mladenović