

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 18.12.2024. године, број 19/II-3/3-НЈ, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Утицај избора хируршке технике на дугорочно преживљавање болесника са акутном тип А дисекцијом аорте“

кандидата др Наташе Јанковић, запосленог у Клиници за кардиохирургију
Универзитетског клиничког центра Србије у Београду.

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Светозар Путник	Професор	Хирургија	МФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Драган Симић	Професор	Интерна медицина	МФУБ
др Арсен Ристић	Професор	Интерна медицина	МФУБ
др Томислав Костић	Професор	Интерна медицина	МФ Ниш

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Наташе Јанковић написана је на укупно 139 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, методологија, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 27 табела, 14 графикана и 15 слика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији.

У **уводу** је дефинисано шта је то дисекција аорте, који типови дисекције постоје и какве сметње имају особе код којих дође до развоја дисекције аорте. Наведене су детаљне класификације дисекције аорте према анатомији, етиологији и времену настанка симптома. Отисани су детаљно етиолошки фактори који су повезани са настанком дисекције, као и детаљна патогенеза. Такође, описане су методе за дијагностику дисекције аорте. На адекватан начин је у потпуности описано хируршко лечење дисекције аорте, као и типови хируршких техника који се користе у лечењу дисекције, методе за мождану протекцију и очекивани постоперативни исход.

Циљеви рада су прецизно дефинисани. Састоје се од испитивања утицаја екстензивности операције дисекције аорте тип А на дужину преживљавања оперисаног болесника. Такође као циљ рада наведено је и испитивање учесталости потребе за реинтервенцијом због крварења, као и учесталост појаве акутне бубрежне инсуфицијенције, појаве неуролошког догађаја, пнеумоније, сепсе, инфекције ране, исхемије доњих екстремитета, гастроинтестиналног крварења и настанак смртог исхода у односу на тип операције. Као један од циљева наведено је да се идентификују мултиваријантни чиниоци који су значајно повезани са дугорочним преживљавањем код пацијената оперисаних од дисекције аорте тип А, као и анализа и упоређивање квалитета живота пацијената који су оперисани различитим типом хируршке интервенције.

У поглављу **методологија** је наведено да се ради о ретроспективној опсервационој студији која је спроведена у Клиници за кардиохирургију Универзитетског клиничког центра Србије. Детаљно су описани критеријуми за укључивање у студију, као и критеријуми за искључивање. Пацијенти су подељени у две групе према степену проширености хируршке процедуре; у првој групи су пацијенти којима је учињена само замена усходне аорте, а у другој групи пацијенти којима је поред замене усходне аорте, учињена и замена дела и/или целог лука. Детаљно је описано како су прикупљани подаци о пацијентима и операцијама, као и подаци током периода праћења. Ова студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом, а одобрена је и од стране Етичког одбора, Медицинског факултета, Универзитета у Београду. Упитник о квалитету живота СФ-12 који је коришћен у студији је детаљно описан, а појашњен је и начин скоровања.

У поглављу **резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена **литература** садржи списак од 369 референци.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Утицај избора хируршке технике на дугорочно преживљавање болесника са акутном тип А дисекцијом аорте”, аутора др Наташе Јанковић, утврђено је да подударње текста износи 5%. Овај степен подударности последица је цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника.

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

Код укупно 165 пацијената са дисекцијом аорте, просечна старост износила је $58,3 \pm 9,9$ година, док је просечан индекс телесне масе (БМИ) био $28,4 \pm 4,6$ кг/м². Већину пацијената чинили су мушкарци 129 (78.2%). Највећи број пацијената имао је дисекцију типа 1 (149, 90.3%). Најчешћи коморбидитет међу пацијентима била је артеријска хипертензија. Посматрајући постоперативни период код пацијената са дисекцијом аорте, забележене су различите компликације, укључујући ревизију хемостазе због крварења код 29 пацијената (17.8%), акутну бубрежну инсуфицијенцију код 23 пацијента (14.1%), дијализа је забележена код 10 пацијената (6.1%), неуролошки дефицит код 18 пацијената (11%), плегија код 9 пацијената (5.5%), пареза код 8 пацијената (4.9%), цереброваскуларни инсулт (ЦВИ) код 16 пацијената (9.6%), кома код 10 пацијената (6.1%), пнеумонија код 7 пацијената (4.3%), сепса код 33 пацијента (20.2%), инфекција ране код 3 пацијента (1.8%), периферна исхемија код 5 пацијената (3.1%), гастроинтестинално крварење код 11 пацијената (6.7%).

Просечна дужина праћења била је 75,6 месеци (1-108 месеци). Током тог периода, 14 пацијента је поново оперисано (12.9%), кардиоваскуларни догађај је забележен код 18 пацијената (16.7%), а неуролошки догађај код 3 пацијента (2.8%).

Према екстензивности операције, пацијенти су подељени у две групе, у првој групи су били они којима је учињена замена усходне аорте, а у другој они којима је поред замене усходне аорте, учињена замена дела лука и/или целог лука. Компликације су биле различите међу групама, али без статистички значајних разлика. Анализа интраоперативних параметара показала је дуже време на машини за вантелесни крвоток и дуже трајање циркулаторног ареста у групи „хемиарч“ и „арч“ процедурама у поређењу са групом у којој је учињена само замену усходне аорте (241 ± 65 мин наспрам 175 ± 52 мин, $p = 0,013$; 34 ± 20 мин наспрам 20 ± 7 мин, $p = 0,015$). Просечно време аортне клеме није се значајно разликовало између ове две групе (98 ± 51 мин наспрам 89 ± 21 мин, $p = 0,532$). У обе групе, церебрална перфузија током циркулаторног ареста примењена је код преко 70% пацијената, при чему није примењена статистички значајна разлика (79,6% наспрам 77,2%, $p = 0,638$).

Постоперативне компликације су такође праћене и упоређиване између ове две групе. Неуролошки дефицит је забележен код 9 (8.4%) пацијената у групи са заменом асцендентне аорте и код 10 (17.5) пацијената у групи са „хемиарч“ и „арч“ процедурама, разлика је статистички значајна ($p = 0.045$). Цереброваскуларни инсулт (ЦВИ) је забележен код 7 (6.5%) пацијената у групи са заменом асцендентне аорте и код 9 (14.3) пацијената у групи са „хемиарч“ и „арч“ процедурама, разлика је статистички значајна ($p = 0.031$). Кома је забележена код 3 (2.8%) пацијената у првој групи и код 7 (12.5%) пацијената у другој групи, са статистички значајном разликом ($p = 0.014$).

Током периода праћења реоперација је била потребна код 10 (9.2%) пацијената у групи са заменом асцендентне аорте, док у групи са „хемиарч“ и „арч“ процедурама 4 пацијента (7.1%) ($p = 0.354$). Кардиоваскуларни догађаји су забележени код 10 (13.2%) пацијената у групи са заменом асцендентне аорте и код 8 (25%) пацијената у групи са „хемиарч“ и „арч“ процедурама ($p = 0.132$). Неуролошки догађаји су забележени код 2 (2.6%) пацијената у првој групи и код 1 (3.1%) пацијента у другој групи ($p = 0.887$).

За укупну популацију, средња вредност времена преживљавања износила је 77.543 (95% ЦИ 69.303 - 85.603), 8 пацијената (4.8%) је умрло током хируршке процедуре, а 36

пацијената (21.8%) током хоспитализације. Просечно преживљавање у групи пацијената са интерпозицијом графта у усходну аорту износило је 89,651 (81,242–98,061) месеци, док је у групи “хемиарч” и “арч” износило 54,801 (40,053–69,548) месеци; разлика између ових група била је значајна. Мултиваријантни чиниоци значајно повезани са повећаним морталитетом били су старост, група „хемиарч“ и „арч“, присуство коронарне болести, ревизија хемостазе због крварења, акутна бубрежна инсуфицијенција, дијализа, цереброваскуларни инсулт, кома, пнеумонија и сепса.

Током праћења, СФ-12 физички и ментални скорови су добијени од 135 пацијената (81.1%). Средњи СФ-12 физички скор износио је 50.1 ± 7.3 у групи пацијената са заменом асцендентне аорте, док је у групи са „хемиарч“ и „арч“ процедурама износио 44.0 ± 11.9 , што је било статистички значајно ($p = 0.017$). Такође, средњи СФ-12 ментални скор био је виши (52.3 ± 7.3) у групи пацијената са заменом асцендентне аорте у поређењу са групом са „хемиарч“ и „арч“ процедурама (47.1 ± 12.8), што је достигло статистичку значајност ($p = 0.032$).

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Конвенционални третман за лечење акутне дисекције аорте тип А подразумева замену усходне аорте, међутим, нисходни део аорте остаје нетакнут, при чему се резидуална дисекција аорте примећује код чак 70% пацијената (Ергин у сар. 1994, Геирссон и сар. 2007). С обзиром на то да преостала дисекција у силазном делу аорте носи ризик од прогресивне дилатације и стварања анеуризме, накнадна интервенција на нисходној аорти може бити неопходна, што може утицати на дугорочне предности почетне операције (Казуи и сар. 1994, Фанн и сар. 1995). У нашем истраживању, након девет година праћења, Каплан-Меиер анализа је показала боље преживљавање у групи где је учињена мање екстензивна процедура, тј. где је учињена интерпозиција графта у усходну аорту у поређењу са екстензивнијом групом. Меркле и сарадници су 2018. године спровели студију која је имала сличан дизајн као наша. Наиме, они су у истраживање укључили 240 пацијената оперисаних због акутне дисекције аорте тип А, подељене у три групе према степену ресекције аорте: група усходне аорте, група “хемиарч” и група “арч”. Група “арч” имала је значајно нижу смртност у болници и смртност након 30 дана у поређењу са мање агресивним приступом. С друге стране, Каплан-Меиер анализа, након дугорочног праћења је показала значајно боље преживљавање група “хемиарч” и усходне аорте у поређењу са групом где је замењен цео лук. Такође, логистичка регресија

је показала нижу стопу преживљавања у групи где је замењен цео лук. Ово чини да наши резултати буду поткрепљени. Шта више, у нашој студији, агресивнији приступ у групи “хемиарч” и “арч” био је независни предиктор морталитета. Очекивано је било да група у којој је учињена само интерпозиција графта у усходну аорту, има боље преживљавање у почетку, али да та разлика нестане касније. Међутим, у дугорочном праћењу, такође смо приметили ову разлику између две групе. Две велике метаанализе, нису успеле да покажу бенефит замене целог лука по питању дужег преживљавања (Јанн и сар. 2016, Хеутс и сар. 2022).

У нашој студији, обимнији приступ удружен је са дужим трајањем кардиопулмоналног бајпаса (КПБ) и дужим трајањем циркулаторног застоја, што корелира са резултатима из литературе (Цабас и Поцхеттино 2016). Наиме, поред дужег трајања КПБ и циркулаторног застоја, они су приметили и дуже трајање клемовања аорте, што није био случај у нашем истраживању.

Пацијенти са дисекцијом аорте тип А могу се на пријему презентовани у кардиогеном шоку или са знацима срчане тампонаде. У нашој студији, 4,2% пацијената је примљено у кардиогеном шоку, док је 4,8% пацијената имало срчану тампонаду. Неколико студија је показало да пацијенти који се презентују у критичном стању имају значајно повећане стопе периоперативне смртности, до 40%, у поређењу са 3% код пацијената који су хемодинамски стабилнији (Аугоустидес и сар. 2009).

У нашем истраживању, као независни предиктори повећаног морталитета, издвојили су се: старост болесника, присуство коронарне болести, екстензивнији хируршки приступ, појава бубрежне слабости и потреба за дијализом, појава цереброваскуларног инсульта, кома, постоперативна пнеумонија, сепса и појачано постоперативно крварење и потреба за ревизијом хемостазе. У групи где су изведене екстензивније операције очекивана је већа учесталост компликација, нарочито неуролошких (Меркле и сар. 2018, Ким и сар. 2021). У нашем истраживању, постоперативни неуролошки дефицити били су чешћи у групи “хемиарч” и “арч” и та разлика је била статистички значајна. До развоја можданог удара је дошло значајно више у групи са екстензивнијим приступом него у групи са мање инвазивном стратегијом.

Једна од најчешћих компликација након операције дисекције аорте тип А јесте појава акутне бубрежне инсуфицијенције (АБИ) чија инциденце се креће од 18-67% (Мори и

сар. 2011, Ким и сар. 2016) што је знатно више него код осталих кардиохируршких операција. У нашој студији, АБИ се развила код 14,1% пацијената, док је 6,1% пацијената подвргнуто хемодијализи. АБИ значајно повећава морталитет, како интрахоспитални, тако и краткорочни и дугорочни (Нарди и сар. 2021, Донг и сар. 2020).

Придружена коронарна болест представља значајан мултиваријантни чинилац повезан са повећаним морталитетом у нашем истраживању. Претпоставља се да присуство коронарне артеријске болести може указивати на цереброваскуларну атеросклерозу код ових пацијената, што их ставља у висок ризик од постоперативне церебралне дисфункције (Лиу и сар. 2017). Ревизија хемостазе због појачаног крварења је такође значајан мултиваријантни чинилац који је повезан са повећаним морталитетом што је потврђено и у литератури (Зиндовић и сар. 2017). Појава постоперативне пнеумоније и сепсе, такође су мултиваријантни чиниоци повезани са повећаним морталитетом, што корелира са подацима из литературе (Ријнхарт-Де Јонг и сар. 2020, 2024).

У нашој студији, након дугорочног праћења, агресивнији приступ имао је негативан утицај на оба аспекта квалитета живота, и физички и ментални. У литератури нема пуно радова који се баве проценом квалитета живота код пацијената који су имали хируршку интервенцију због акутне дисекције аорте. Сличан закључак као и у нашем истраживању донела је група аутора (Гхази и сар. 2017). Највећа студија која је испитивала квалитет живота, а коју су спровели Адам. и сарадници 2018. године, укључила је 393 испитаника који су преживели операцију дисекције аорте. Они су користили СФ-12 упитник и дошли до закључка да су физички скорови значајно нижи у поређењу са просеком у свим старосним групама.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

Jankovic N, Matkovic M, Bilbija I, Milicevic V, Zlatkovic M, Aleksic N, Cvetic V, Milin Lazovic J, Putnik S. The Clinical Impact of the Extension of Acute Type A Aortic Surgery on Long-Term Outcomes: Should We Tend to Be Conservative? Medicina 2024, 60, 35. <https://doi.org/10.3390/medicina60010035>, M22, ИФ 2,6

Janković N, Putnik S. Nezavisni prediktori preživljavanja nakon operacije akutne disekcije aorte tip A. DOI 10.5937/mp77-51620

Ф) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Утицај избора хируршке технике на дугорочно преживљавање болесника са акутном тип А дисекцијом аорте“ др Наташе Јанковић, као први овакав рад у нашој популацији представља оригинални научни допринос у разумевању утицаја различитих хируршких техника, тј. различите екстензивности операције на дугорочно преживљавање оперисаних болесника и квалитет живота. Резултати овог рада су важни у разумевању независних предиктора дугорочног преживљавања код болесника са акутном дисекцијом аорте тип А што може помоћи у лечењу ових болесника и даљем праћењу. Јасно је закључено да су независни предиктори повећаног морталитета старост болесника, екстензивније процедуре, присуство коронарне болести, ревизија хемостазе због крварења, акутна бубрежна инсуфицијенција, дијализа, цереброваскуларни инсулт, кома, пнеумонија и сепса. Такође, јасно је истакнуто да су екстензивније процедуре значајно повезане са краћим преживљавањем.

Резултати овог истраживања дају значајан допринос у планирању лечења ових болесника пре започињања саме хируршке процедуре, тј. омогућавају да се планира сам оперативни захват како би преживљавање било што дуже. На тај начин се може смањити оперативни ризик, унапредити хируршка техника, како би преживљавање било што дуже. Из резултата овог истраживања проистекли су значајни резултати о квалитету живота оперисаних болесника, тј. јасно је показано да екстензивније процедуре утичу негативно на оба аспекта квалитета живота, и на физичку и на менталну компоненту након дугорочног праћења.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Наташе Јанковић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 10.01.2025.

Чланови Комисије:

Проф. др Драган Симић

Проф. др Арсен Ристић

Проф. др Томислав Костић

Ментор:

Проф. др Светозар Путник
