

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

ПРИМЉЕНО: 02.10.2018.	
Орг.јед.	Вредност
01	11229-1

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-456/29, од 03.05.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Оливера Андрејић, под називом:

„Утицај тежине респираторне инсуфицијенције на развој *de novo* кардиоваскуларних поремећаја код пацијената са опструктивним болестима плућа на оксигеној терапији“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је Комисија у саставу:

- 1. проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
- 2. проф. др Слободан Обрадовић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
- 3. проф. др Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научна област Интерна медицина, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Оливера Андрејић, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Оливера Андрејић је рођена 1976.године. Основну и средњу Медицинску школу завршила је у Крагујевцу са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу уписала школске 1995/96 и дипломирала 2001. године, са просечном оценом 8,37.

Последипломске, магистарске студије је уписала на Медицинском факултету у Крагујевцу школске 2003/04. године, а 28.03.2006. године одбранила магистарску тезу под називом: „Лечење бола код акутног абдомена“.

Радни однос засновала са ДЗ Рековац 2002. године, у ДЗ Крагујевац запослена од 2006. године, а у КЦ Крагујевац од Јануара 2008. године. Специјализацију из Интерне медицине уписала 2008. године а специјалистички испит положила 2012. Године са одличним успехом.

Ради на Клиници за пулмологију, на одсеку инвазивне пулмологије, на радном месту специјалисте интерне медицине. Радно искуство 15 година.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Утицај тежине респираторне инсуфицијенције на развој *de novo* кардиоваскуларних поремећаја код пацијената са опструктивним болестима плућа на оксигеној терапији“.

Предмет: Испитати утицај тежине акутне респираторне инсуфицијенције на развој нових кардиоваскуларних поремећаја код пацијента са опструктивном болешћу плућа који су на оксигенотерапији.

Хипотезе: Тежи степен хипоксемије / смањење парцијалног притиска кисеоника у артеријској крви/ повећава учесталост *de novo* кардиоваскуларних поремећаја; тежи степен инсуфицијенције вентилације плућа опструктивног типа/низак FEV1/ повећава учесталост *de novo* кардиоваскуларних поремећаја; код пацијената са опструктивном болешћу плућа повећане вредности CRP повећавају ризик од настанка *de novo* кардиоваскуларних поремећаја; учесталост *de novo* кардиоваскуларних поремећаја код пацијената са опструктивном болешћу плућа на оксигенотерапији је повећана у односу на пацијенте који је не користе; учесталост цереброваскуларног инсульта код пацијената са опструктивном болешћу плућа на оксигенотерапији је повећана у односу на пацијенте који је не користе.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидату је прихваћен рад за штампање у часопису категорије M52 који се објављује на једном од водећих светских језика, у којем је кандидат први аутор:

Andrejic O, Vucic R, Iric Cupic V, Davidovic G. Hypertensive crisis in patient with acute intermitent porphyria. Ser J Exp Clin Res DOI: 101515/sjecr-2017-0039. (M52)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП), је обољење које се може спречити и лечити, а карактерише га стално ограничење протока ваздуха у дисајним путевима које је обично прогресивно и удружено са повећаним инфламаторним одговором на штетне честице и гасове у дисајним путевима и плућима. Анатомска и функционална веза која постоји између плућа и срца је таква, да дисфункција једног од ових органа има последице по функцију другог. Са друге стране, исти фактори ризика истим и/или различитим патофизиолошким механизмима изазивају настанак болести на овим органима. Патогенетски фактори одговорни за појаву кардиоваскуларних поремећаја у код пацијената са опструктивном болести плућа су последица традиционалних и нових фактора ризика.

Више од 80% пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа су пушачи, па самим тим имају високу преваленцу коронарне болести срца. Са друге стране, пацијенти са ХОБП углавном су старији, па је учесталост недектованих аритмија значајна. Хипертензија је коморбидитет код пацијената са ХОБП у 40-60%, а срчана инсуфицијенција као коморбидитет повећава смртност тих пацијената. Досадашња истраживања су показала да су у овој групи пацијената најчешћи кардиоваскуларни коморбидитети: хипертензија, исхемијска болест срца, срчане аритмије и инсуфицијенција. 2/3 пацијената са ХОБП-ом умире или од кардиоваскуларних болести или карцинома плућа. Снижење FEV1 за 10% повећава кардиоваскуларни ризик за 28%, а ризик од срчаног удара за 20%. FEV1 је независни предиктор укупног морталитета пацијената са срчаном инсуфицијенцијом. Повећање концентрације маркера системске инфламације повећава кардиоваскуларни морбидитет и респираторни морталитет независно од пола, пушења, гојазности.

Хиперкоагубилност крви као последица системске инфламације и повећана вискозност крви због хипоксемије имају за последицу повећање учесталости плућног тромбоемболизма. Применом бронходилататора у ХОБП повећава се ризик од појаве срчаних аритмија, нежељених исхемијских догађаја и фаталног исхода, посебно примена тиотропијум бромида (*UPLIFT study*) чија употреба изазива умерен ризик од тахиаритмија и атријалних тахикардија. Са друге стране, примена дугоделујућих инхалаторних бета 2 агониста (Салметерол) не повећава учесталост кардиовакуларних догађаја код пацијената са умереном или тешком ХОБП. Тахиаритмије су обично бенигне али носе велики ризик од емболијских можданих удара и напрасне смрти. Осим претходно описаних традиционалних фактора, постоје и нови фактори ризика који су одговорни и за ХОБП и за кардиоваскуларне болести, па могу бити веза између КВБ и ХОБП (системска инфламација, деградација везивног ткива, оксидативни стрес, физиолошки стрес).

2.5. Значај и циљ истраживања

Кардиоваскуларне болести су један од најзначајнијих узрока морталитета, морбидитета и инвалидитета у свету, па би ови налази могли указати на значај акутне респираторне инсуфицијенције у њеној етиологији. Тиме би се могли предузети ново кораци у терапијском смислу. Добром контролом ХОБП, уз ранију (превентивну) кардиолошку евалуацију пацијената смањио би се ризик од кардиоваскуларних коморбидитета и морталитета.

Циљ студије

Генерални циљ ове студије је да се утврди утицај степена хипоксемије код пацијената са опструктивном болешћу плућа, на појаву *de novo* кардиоваскуларних поремећаја (аритмије апсолуте), суправентрикуларних и вентрикуларних аритмија, акутног коронарног синдрома, манифестне срчане инсуфицијенције).

У складу са основним циљем постављени су следећи задаци:

1. Утврдити утицај тежине инсуфицијенције вентилације плућа код пацијената са опструктивном болешћу плућа на појаву *de novo* кардиоваскуларних поремећаја (аритмије апсолуте, суправентрикуларних и вентрикуларних аритмија, акутног коронарног синдрома, манифестне срчане инсуфицијенције).
2. Утврдити повезаност CRP-а (od eng. C - reactive protein) и појаве *de novo* кардиоваскуларних поремећаја (аритмије апсолуте, суправентрикуларних и вентрикуларних аритмија, акутног коронарног синдрома, манифестне срчане инсуфицијенције) код пацијената са опструктивном болешћу плућа.
3. Утврдити учесталост *de novo* кардиоваскуларних поремећаја (аритмије апсолуте, суправентрикуларних и вентрикуларних аритмија, акутног коронарног синдрома, манифестне срчане инсуфицијенције) код пацијената са опструктивном болешћу плућа на оксигенотерапији.
4. Утврдити учесталост цереброваскуларног инсулта код пацијената са опструктивном болешћу плућа на оксигенотерапији.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Досадашња истраживања су показала да је учесталост кардиоваскуларних поремећаја повећана код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа. Разлози су многобројни, а објашњавају се узајамном везом између срца и плућа, који се могу посматрати као један орган. Рана детекција ризичних група и њихово адекватно лечење би знатно смањили учесталост ових компликација.

Досадашње студије су пратиле појаву свих кардиовасуларних поремећаја, а ова студија ће пратити појаву само *de novo* поремећаја, који ће бити приказани као композитни скор.

Према досадашњим подацима 50% пацијената са значајном ХОБП који иду на ЛВРС или трансплантацију плућа имају умерену или значајну плућну хипертензију. Патохистолошки подаци су показали да код тих пацијената долази до таложења мишићног ткива, еластоза и фиброзе што изазива увећање интима у плућним мишићним артеријама.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Студија је дизајнирана као студија пресека, нетерапијска, неинтервенцијска, клиничка (експериментална група – контролна група), а која је усмерена на истраживање утицаја тежине респираторне инсуфицијенције на настанак *de novo* кардиоваскуларних поремећаја код пацијената са опструктивном болешћу плућа на оксигенотерапији.

2.7.2. Популација која се истражује

Испитивањем ће бити обухваћени пацијенти оболели од ХОБП-а хоспитализовани на Клиници за пулмологију КЦ Крагујевац. Из укупне популације пацијената ће бити искључени они који не испуњавају критеријуме за учешће у студији.

Укључујући критеријуми за све пацијенте ће бити: одрасле особе, оба пола, старости од 18 до 90 година са постављеном дијагнозом ХОБП, са присутном респираторном инсуфицијенцијом и који немају искључујуће факторе.

Искључујући фактори за све групе ће бити: особе млађе од 18 и старије од 90 година, труднице и дојиље, пацијенти са некомплетним подацима, пацијенти са малигнитетима, или ако постоји било који други објективни разлог који спречава или отежава учешће у студији.

2.7.3. Узорковање

Узорковање пацијената ће бити обављено из целокупне популације пацијената хоспитализованих на Клиници за пулмологију КЦ Крагујевац од 01.03.2017.године. Пацијенти који задовољавају критеријуме ће бити укључени у студију до броја који је прерачунат за укупну величину узорка. Након укључивања испитаника у студију, првог дана хоспитализације ће бити утврђене базалне вредности студијских варијабли:

- анамнестички подаци (пол, старост, друга обољења у личној и породичној анамнези (цереброваскуларни инсулт, шећерна болест, хронична бубрежна инсуфицијенција, акутни инфаркт миокарда), физичка неактивност (активност мања од 30 минута дневно у последњих месец дана), бол у грудима, пушачки

статус дефинисан као: никада (< 100 цигарета у животу), бивши (пре ≥ 3 месеца) или тренутни пушачи (> 3 месеца),

- физикални преглед пацијента,
- електрокардиографија (серијско регистровање ЕКГ записа на 1 сат у прва 4 сата, а затим на 6 сати у току 24 сата),
- лабораторијске анализе: (ККС, CRP, фибриноген, тропонин I, NTproBNP, додатно узет узорак од 2 mL артеријске крви ради одређивања гасних анализа (pO_2 , pCO_2 , SAT O_2), ацидобазних анализа (pH крви), јонограма (калијум, натријум, калцијум)),
- испитивање плућне функције (спирометрија): FEV1, FVC, FEV1/FVC
- ехокардиографија (параметри за процену систолне функције леве коморе према препорукама ESC (EFLK, FSLK), параметри за процену дијастолне функције леве коморе према препорукама ESC (митрални проток, DTE), параметри за процену хипертрофије леве коморе према препорукама ESC (VSLK, ZSLK), параметри за процену плућне хипертензије (SPDK, проток у артерији пулмоналис >2.7m/s)

У току хоспитализације код сваког пацијента ће бити утврђена терапија којом је пацијент третиран и биће урађене гасне анализе артеријске крви на отпусту. Након тога пацијент завршава учешће у студији.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле истраживања су: вредности гасних анализа артеријске крви испитаника (pO_2 , pCO_2 , SAT O_2 , pH крви), спирометријски параметри (FEV1, FVC, FEV1/FVC), лабораторијске анализе (број леукоцита, хемоглобин, CRP, тропонин, NTproBNP).

Зависне варијабле истраживања су одговарајући клинички исходи, *de novo* кардиоваскуларни поремећаји (аритмија апсолута, суправентрикуларне и вентрикуларне аритмије, акутни коронарни синдром дефинисан према критеријумима ESC, инфаркт миокарда са елевацијом ST сегмента (STEMI) и без елевације ST сегмента (NSTEMI), нестабилна ангина пекторис, срчана инсуфицијенција (са редукованом и очуваном EFLK), који ће бити приказани као композитни скор, јер исти има већу валидност, поузданост, дијагностичку и прогностичку вредност у односу на скор добијен једним тестом.

Збуњујуће варијабле су пол, старост, пушачке навике, раније дијагностикована кардиоваскуларна обољења (коронарна болест, хипертензија, хронична срчана инсуфицијенција), бронходилататори, антибиотици, електролитни поремећаји.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун величине узорка је базиран на основу података из раније урађене студије у којој је истраживана повезаност хипоксемије и појаве аритмија, код болесника са опструктивном болешћу плућа. Предпостављено је да ће хипоксемија нижа од 8 kPa бити

удружена са појавом аритмија и то код 40% болесника у односу на контролну групу где је тај удео био 15%. У одговарајући рачунарски програм унети су ови односи (алфа грешка 0.05, снага студије 0.8), а однос испитаника у експерименталној групи и контроли 1:2. Коришћењем хи-квадрат теста за поменуте параметре прорачунати број особа у експерименталној групи је био 49 тако да је дефинитивни узорак утврђен на 150 болесника са опструктивном болешћу плућа, од чега 50 болесника са хипоксемијом мањом од 8 kPa и 100 болесника са вредностима кисеоника 8 kPa и већим.

2.7.6. Статистичка анализа

Прикупљени подаци прво ће бити обрађени дескриптивно, тако што ће се за континуалне варијабле одредити средња вредност и SD, а за категоријске учесталост (процентуална заступљеност) појединих категорија. Значајност разлике у вредностима континуалних варијабли између случајева и контрола биће тестирана Студентовим Т-тестом за независне узорке, односно Ман-Витнијевим тестом, у зависности да ли је расподела вредности нормална или не, на основу Колмогоров-Смирновљевог теста. Значајност разлике у процентуалној заступљености појединих категорија између упоређиваних група биће испитивана Хи-квадрат тестом (или Фишеровим тестом код мале учесталости појединих категорија). Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на посматрани дихотомни исход (као и интеракција између предикторских варијабли) биће испитан помоћу бинарне логистичке регресије, а јачина повезаности изражена вредностима сировог и коригованог OR са припадајућим 95% интервалом поверења (95% CI). Резултати анализа сматраће се статистички значајним ако је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5%, док ће на клинички значајну повезаност узрока и исхода указивати вредности OR > 3 са 95% CI који не обухвата јединицу. За све анализе користиће се комерцијални статистички програм SPSS верзија 19.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се повећана учесталост *de novo* кардиоваскуларних поремећаја, код пацијената са акутном респираторном инсуфицијенцијом, као и веза између *de novo* кардиоваскуларних поремећаја и степена хипоксемије и ниске вредности FEV1. Та веза ће указати на директан утицај хипоксемије и FEV1 на пријему на појаву кардиоваскуларних поремећаја. Очекујемо се и да ће се утврдити ризична вредност ниског парцијалног притиска кисеоника, чијим даљим падом се повећава ризик од ових компликација.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Овом студијом пресека ће бити обухваћени сви пацијенти хоспитализовани на Клиници за пулмологију КЦ Крагујевац због егзацербације ХОБП. Биће им урађено

спирометријско испитивање, рутинске лабораторијске анализе као и маркер срчане инсуфицијенције и исхемије, електрокардиографија и ехокардиографија. Пратиће се учесталост *de novo* кардиоваскуларних поремећаја (аритмије апсолуте, суправентрикуларних и вентрикуларних аритмија, акутног коронарног синдрома и манифестне срчане инсуфицијенције у зависности од потенцијалних фактора ризика. Ови налази могу имати велики значај у откривању ризичне вредности парцијалног притиска кисеоника при којој се повећава учесталост кардиолошких манифестација код пацијената са опструктивном болести плућа.

Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже доц. др Виолету Ирић Ђупић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина. Доц. др Виолета Ирић Ђупић испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

- 1 Ignjatovic V, Pavlovic S, Miloradovic V, Andjelkovic N, Davidovic G, Djurdjevic P, Stolic R, **Iric-Cupic V**, Simic I, Ignjatovic VD, Petrovic N, Smiljanic Z, Zdravkovic V, Simovic S, Jovanovic D, Nesic J. Influence of Different β -Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21(1):44-52.
- 2 Simic I, **Iric-Cupic V**, Vucic R, Ignjatovic V, Miloradovic V, Vuckovic-Filipovic J, Nikolic T. Three-dimensional reconstruction of intermediate coronary lesions: comparison with FFR. *Exp Clin Cardiol* 2014; 20(6):145-160.
- 3 Simic I, Zdravkovic V, Davidovic G, **Iric-Cupic V**, Vucic R, Tasic M, Ignjatovic V. Fractional flow reserve of intermediate lesions on collateral donor coronary arteries after myocardial infarction. *Arch Biol Sci* 2013; 65(2): 571-576.
- 4 Davidovic G, **Iric-Cupic V**, Milanov S. Associated influence of hypertension and heart rate greater than 80 beats per minute on mortality rate in patients with anterior wall STEMI. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6(5): 358-366.
- 5 Simić I, Zdravković V, Vučić R, Miloradović V, Jagić N, **Irić-Ćupić V**, Ignjatović V, Petrović M. Fractional flow reserve in patients with intermediate values of Duke Treadmill score and borderline coronary lesions. *Arch Biol Sci* 2013; 65(4):1285-1292.
- 6 Vučković Filipović J, Davidović G, **Irić Ćupić V**, Djukić S, Kovačević Z. Takotsubo cardiomyopathy - The broken heart syndrome. *Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj kantona* 2012; 9(2):400-402.
- 7 Vučić R, Knežević S, Lazić Z, Andrejić O, Dinčić D, **Irić-Ćupić V**, Zdravković V. Elevation of troponin values in differential diagnosis of chest pain in view of pulmonary thromboembolism. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(10): 913–916.
- 8 Karadžić M, Vuckovic-Filipovic J, Davidovic G, **Iric-Cupic V**, Tasic M, Kovacevic Z. The „Widow maker“ warning sign or Wellen’s syndrome: a case report. *Arch Biol Sci* 2012; 64(2):733-738.

- 9 Koprivica Z, Djordjevic D, Vuletic M, Zivkovic V, Barudic N, Andjelkovic N, Djuric D, **Iric-Cupic V**, Krkeljic J, Jakovljevic V. Von Willebrand factor and oxidative stress parameters in acute coronary syndromes. *Oxid Med Cell Longev* 2011; 2011: 918312.
- 10 Zdravkovic V, Vucic R, Lazic Z, **Iric-Cupic V**, Jovic M, Davidovic G, Zdravkovic N. Two different ischaemic heart entities with the same clinical presentation. *Postep Kardiol Inter.* 2011; 7(3):265–269.
- 11 Mladenović V, Zdravković V, Jović M, Vucić R, **Irić-Cupić V**, Rosić M. Influence of admission plasma glucose level on short- and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(4):291-295.
- 12 Davidovic G, **Iric-Cupic V**, Milanov S, Dimitrijevic A, Petrovic-Janicijevic M. When heart goes „BOOM“ to fast. Heart rate greater than 80 as mortality predictor in acute myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Dis* 2013; 3(3):120-128.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: клиничка и експериментална фармакологија

5. Научна област чланова комисије

1. проф. др **Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник

2. проф. др **Слободан Обрадовић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

3. проф. др **Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научна област Интерна медицина, члан

Закључак и предлог комисије

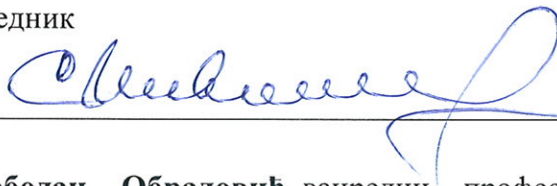
На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Оливере Андрејић, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита утицај тежине респираторне инсуфицијенције на развој *de novo* кардиоваскуларних поремећаја код пацијената са опструктивним болестима плућа.

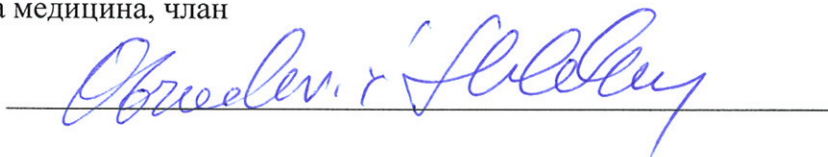
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Оливере Андрејић**, под називом „Утицај тежине респираторне инсуфицијенције на развој *DE NOVO* кардиоваскуларних поремећаја код пацијената са опструктивним болестима плућа на оксигеној терапији“ и одобри њену израду уз корекцију наслова у „Утицај тежине респираторне инсуфицијенције на развој *de novo* кардиоваскуларних поремећаја код пацијента са опструктивном болешћу плућа на оксигенотерапији“.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

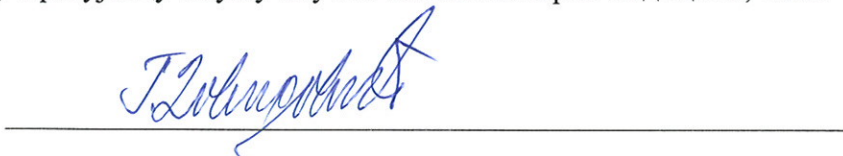
1. проф. др **Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник



2. проф. др **Слободан Обрадовић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



3. проф. др **Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научна област Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, 18.05.2017. године