

ПРИМЉЕНО: 22.05.17			
Орг.јед.	Број	Прилог	Вредност
05	6485/3	3	

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

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-260/35 од 08.03.2017. године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Радета Милића под називом:

**„ ЗНАЧАЈ БИОМАРКЕРА У ПРОЦЕНИ ИСХОДА АКУТНЕ ПЛУЋНЕ
ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ“**

Чланови комисије су:

1. проф. др Зорица Лазић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. проф. др Слободан Обрадовић, ванредни професор Факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
4. доц. др Иван Чекеревац, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
5. доц. др Светлана Ђукић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном Већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Раде Милић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Раде Милић је рођен 08.02.1975. године у Лозници, Република Србија. Основну и Средњу медицинску школу завршио је у Шапцу са одличним успехом. Дипломирао је на Медицинском факултету у Београду 2001. године са просечном оценом 9,03. Обавезан лекарски стаж обавио је на ВМА током 2002/2003. године. Од 2003-2006. године радио је у Гарнизонској амбуланти у Шапцу, на дужности Управника амбуланте. Специјализацију из пнеумофтизиологије је обавио на ВМА од 2006-2010. године и специјалистички испит положио 15.10.2010. године са оценом одличан. Субспецијалистички испит из пулмологије положио је јуна 2016. године са оценом

одличан. Од 2011. године обавља дужност начелника Кабинета за плућне болести специјалистичке поликлинике ВМА.

Др Раде Милић је асистент на Медицинском факултету ВМА за предмет Интерна медицина. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 2011. године. Усмени докторски испит положио је фебруара 2014. године са оценом 10. Објавио је већи број радова у домаћим часописима и на међународним конгресима. Члан је Српског лекарског друштва (СЛД), Лекарске коморе Србије, Удружења пулмолога Србије, Европског друштва за медијалну онкологију (ESMO).

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије“.

Предмет: У овој студији ће се испитати значај биомаркера у процени ризика за смртни исход и велико крварење код пацијената оболелих од акутне плућне тромбоемболије. Такође ће се утврдити учесталост смртог исхода унутар 30 дана и 6 месеци од почетка болести, као и учесталост „великих крварења“ и рекурентних плућних тромбоемболија. Испитаће се разлике у учесталости укупног неповољног исхода (смрт, велико крварење) у зависности од модалитета терапије примењене у складу са процењеним ризиком.

Хипотезе:

1. Вредности одређених биомаркера у крви (С- реактивни протеин- CRP, BNP, број леукоцита, број неутрофила, број лимфоцита, хемоглобин, фибриноген, д-димер и тропонин Т) на пријему имају високу предиктивну вредност за смртни исход у периоду од 6 месеци код болесника са акутном плућном тромбоемболијом.
2. Вредности одређених биомаркера у крви (С- реактивни протеин-CRP, BNP, број леукоцита, број неутрофила, број лимфоцита, хемоглобин, фибриноген, d-димер и тропонин Т) на пријему имају високу предиктивну вредност за појаву великих крварења у периоду од 6 месеци код болесника лечених због акутне плућне тромбоемболије.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини на једном од водећих светских језика у научном часопису категорије М52 у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Milić R**, Plavec G, Tufegdžić I, Tomić I, Šarac S, Lončarević O. Nitrofurantoin induced immune-mediated lung and liver disease. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(6): 536-540.

М23-3 бода

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Плућна тромбоемболија представља опструкцију једне или више грана плућне артерије тромбом који потиче из венског система, најчешће доњих екстремитета или карлице. Заједно са дубоком венском тромбозом чини ентитет познат као венски тромбоемболизам, који је трећи по учесталости међу кардиоваскуларним обољењима, са укупном годишњом инциденцом 100-200 на 100.000 становника.

Клиничка презентација плућне тромбоемболије се креће од асимптоматских, до тешких облика са хемодинамским колапсом, шоком или изненадном смрти. Тежина плућне тромбоемболије је условљена величином оклузије плућног васкуларног корита и кардио-респираторном „резервом“ пацијента. Процена исхода акутне плућне тромбоемболије према важећим смерницама базира се на клиничким параметрима, процени дисфункције десне коморе „imaging“ методама, лабораторијским тестовима и комбинованим скоровима.

Клинички симптоми и знаци акутне инсуфицијенције десне коморе, као перзистентна артеријска хипотензија и кардиогени шок указују на висок ризик за рану смрт. Такође синкопа и тахикардија, рутински доступни клинички параметри су повезани са неповољном краткотрајном прогнозом. Различити предикциони скорови базирани на клиничким параметрима, показали су се корисним у прогнози пацијената са акутном плућном тромбоемболијом. Од свих, „the pulmonary embolism severity index“ (*PESI*) скор је највише валидиран до данас. С обзиром на комплексност оригиналног *PESI*, који укључује 11 различито одређиваних варијабли, створена је и валидирана поједностављена верзија, позната као *sPESI* (*simplified PESI*). Код пацијената са плућном тромбоемболијом, *sPESI* квантификује 30- дневну прогнозу, боље него „шок индекс“ (срчана фреквенца подељена систолним крвним притиском).

Од „imaging“ метода у процени дисфункције десне коморе најчешће се користе ехокардиографија и мултислајсна компјутеризована томографија са плућном ангиографијом. Најважнији ехокардиографски знаци су дилатација десне коморе, повећан однос дијаметара десне и леве коморе, хипокинезија слободног зида десне коморе, повећана брзина млаза трикуспидне регургитације и многи други, или комбинација ових параметара. Мултислајсна компјутеризована томографија са плућном ангиографијом у пресеку „четири собе“ може открити увећање десне коморе, као индикатор њене дисфункције. Може се одређивати и оптерећеност плућне циркулације емболусима применом различитих скорова, нпр. „embolic burden score“ (EBS), али његова прогностичка вредност није доказана.

Лабораторијски параметри који се користе су: *индикатори истегања миокарда*-натриуретски пептиди, „brain natriuretic peptide“ (BNP) и „N-terminal (NT)-proBNP“, који указују на дисфункцију десне коморе и хемодинамску компромитацију, као и *индикатори оштећења миокарда*- тропонин Т или I.

Комбинујући горе наведене параметре (клиничке, ехокардиографске/ добијене мултислајсном компјутеризованом томографијом са плућном ангиографијом, лабораторијске и *PESI/sPESI*) пацијенти се према ризику од раног, (30-дневног), морталитета класификују у 3 групе: са високим, интермедијарним (интермедијерним високим и ниским) и ниским ризиком. У складу са процењеним ризиком, одређује се место лечења (јединица интензивне неге, болница или амбулантно) и врши се избор терапије (реперфузиона- тромболитичка или антикоагулантна).

Нејасноће постоје у групи пацијената са интермедијарним високим ризиком, у вези са најбољим терапијским приступом, и захтевају даља истраживања.

Такође, недостатак оваквог приступа је у томе што алгоритми за процену ризика од раног морталитета и избор оптималне терапије акутне плућне тромбоемболије не узимају у обзир ризик од великих крварења, која такође доприносе морталитету.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања

Очекујемо да одређивање биомаркера покаже значај у предвиђању ризика за смртни исход и велико крварење код пацијената оболелих од акутне плућне тромбоемболије. Значај истраживања се огледа и у потенцијалној примени резултата у одређивању најбољег терапијског модалитета.

Циљ истраживања

Примарни циљ ове студије је да се испита значај биомаркера у процени ризика за смртни исход и велико крварење код пацијената оболелих од акутне плућне тромбоемболије.

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

1. Утврдити учесталост смртог исхода унутар 30 дана и 6 месеци од почетка болести, као и учесталост „великих крварења“ и рекурентних плућних тромбоемболија.
2. Испитати разлике у учесталости укупног неповољног исхода (смрт, велико крварење) у зависности од модалитета терапије примењене у складу са процењеним ризиком.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

На основу података из литературе код плућне тромбоемболије се може очекивати 30-дневни морталитет од најмање 9% и појава великих крварења у око 7% случајева. Код пацијената са плућном тромбоемболијом без хемодинамских поремећаја на пријему, присуство дисфункције десне коморе утврђене ехокардиографски и биомаркерима (повишене вредности натриуретских пептида) је повезано са повишеним краткорочним морталитетом. Резултати студија такође сугеришу да тропонини могу бити користан маркер за детекцију дисфункције десне коморе, предикцију морталитета и масивности болести код пацијената са плућном тромбоемболијом.

С - реактивни протеин је повезан са дисфункцијом десне коморе, која је предиктор прогнозе у плућној тромбоемболији и може постати обећавајући биомаркер за стратификацију ризика у плућној тромбоемболији, иако није утврђена супериорност у односу на NT-proBNP.

У многим студијама је испитивана улога биомаркера као предиктора ризика од великих крварења у току лечења разних кардиоваскуларних обољења (атријалне фибрилације, акутног инфаркта миокарда, можданог удара) антикоагулантном или тромболитичком терапијом.

Показано је да су у току лечења атријалне фибрилације најважнији предиктори великих крварења били GDF-15 (*growth differentiation factor-15*), као маркер

оксидативног стреса, кардијални тропонин Т одређиван високо сензиивним тестовима, као маркер лезије миокарда и хемоглобин као маркер анемије. Такође, биомаркери који одражавају хемостазу и инфаламаторну активност, као што су d-димер, С- реактивни протеин и интерлеукин 6 су повезани са ризиком од крварења, али су мање поуздани као независни биомаркери ризика од крварења због мање специфичности и више разлога за велику интраиндивидуалну варијабилност.

2.7. Методе истраживања

За спровођење истраживања добијена је сагласност од Етичког одбора Војномедицинске академије у Београду, као и начелника Клинике за ургентну интерну медицину и Клинике за пулмологију. Учествовање у студији подразумеваће потписани информисани пристанак сваког пацијента, односно његовог овлашћеног лица.

Врста студије

У циљу истраживања спровела би се клиничка, опсервациона, ретроспективно-проспективна аналитичка студија.

Место и време

Комплетно испитивање било би спроведено на Клиници за ургентну интерну медицину и Клиници за пулмологију Војномедицинске академије.

Студијска популација

Планирано је испитивање одраслих пацијената са потврђеном плућном тромбоемболијом. Дијагноза ће се постављати на основу мултислајсне компјутеризоване томографије са плућном ангиографијом. Пацијенти ће бити лечени у складу са важећим смерницама за плућну тромбоемболију, прама процењеном ризику за рани морталитет, а биће праћени током 6 месеци. Користиће се дефиниција великог крварења, прихваћена од међународног удружења за тромбозу и хемостазу.

Критеријуми за укључивање:

1. Старији од 18 година
2. Плућна тромбоемболија потврђена мултислајсном компјутеризованом томографијом са плућном ангиографијом
3. Прва епизода акутне плућне тромбоемболије
4. Доступност пацијента и његових налаза током 6- месечног периода праћења

Критеријуми за искључивање:

1. Трудноћа
2. Активни малигнитет
3. Активна инфекција
4. Позната урођена тромботичка стања

5. Постојање других стања која могу утицати на хемостазу
6. Претходно узимање терапије која може да утиче на хемостазу (гликокортикоиди, естрогенско- прогестеронски препарати, тестостерон, дезмопресин)
7. Недостатак података на уласку у студију

Студија ће обухватити пацијенте лечене због акутне плућне тромбоемболије у Клиници за ургентну интерну медицину и Клиници за пулмологију Војномедицинске академије. Узорковање за испитивану групу ће се обављати по принципу „згодног“ узорка- уз задовољење критеријума за укључење у студију.

Варијабле које ће се мерити:

1. Свим пацијентима ће се узимати демографски подаци (пол, године живота), анамнеза и физички преглед на пријему (пратиће се следећи симптоми и знаци- време од почетка тегоба везаних за плућну тромбоемболију до пријема, плеурални бол, диспнеа, хемоптизије, синкопа, фебрилност, знаци дубоке венске тромбозе), мерити антропометријски параметри (телесна висина и маса, из којих ће се рачунати индекс телесне масе по формули- индекс телесне масе= телесна маса_{kg}/телесна висина_m²), витални параметри-срчана фреквенца, артеријски крвни притисак, из којих ће се рачунати „шок индекс“ по формули- шок индекс=срчана фреквенца/сistolни притисак
2. Пратиће се присуство коморбидитета (артеријска хипертензија, срчана слабост, коронарна оклузивна болест, атријална фибрилација, дијабетес, мождани удар, ранија крварења...), фактора ризика за плућну тромбоемболију (трудноћа, пуерперијум, недавна повреда, операција, ранија плућна тромбоемболија/ дубока венска тромбоза...), породична анамнеза за плућну тромбоемболију/ дубоку венску тромбозу, употреба антикоагулантне, антиагрегацијске (антитромбоцитне) терапије или других лекова који утичу на хемостазни систем (нестероидни антиинфламацијски лекови, гликокортикоиди, орални контрацептиви...), пушачки статус.
3. Стандарни електрокардиограм са 12 одвода на пријему. Процењиваће се 5 класичних електрокардиографских знакова који се виђају код акутне плућне тромбоемболије (срчана фреквенца, S₁Q₃T₃ знак, S зубац у aVL одводу, негативан Т талас у прекордијалним одводима и комплетан или некомплетан блок десне гране. Електрокардиограм ће се радити на апарату, HP M1770.
4. Трансторакални ехокардиографски преглед на пријему, којим ће се процењивати: ејекциона фракција леве коморе, ејекциона фракција десне коморе у дијастоли, систолни притисак у десној комори, дисфункција десне коморе, McConnell- ов знак, време убрзања у излазном тракту десне коморе, ендијастолни и ендсistolни волумен десне коморе. Преглед ће се радити на апарату TOSHIBA „Power vision“.
5. Мултислајсна компјутеризована томографијаса плућном ангиографијом - пратиће се присуство угнутости интервентрикуларног септума, однос пречника десне коморе и леве коморе већи од 0.9 и EBS. Снимање ће се вршити на Компјутеризованом томографу-скенеру MSCT 64-Aquilion Toshiba.
6. Лабораторијски параметри из крви:
 - a. на пријему ће се одређивати CRP, BNP, тропонин Т, d-димер, гликемија, ниво креатинина, клиренс креатинина (применом Cockcroft-Gault формуле), лактат дехидрогеназа, фибриноген (највиша и најнижа вредност), број тромбоцита, број

леукоцита, број и проценат лимфоцита и неутрофилних гранулоцита, концентрација хемоглобина (на пријему и минимална вредност током хоспитализације) и хематокрит, парцијални притисци кисеоника и угљен-диоксида у артеријској крви у миру.

- б. у току 24 часа од пријема одређиваће се ниво холестерола, паратхормона, калцијума и фосфора, анализа гена фактора 5- Leiden, фактора 2- протромбин (G20210A) и ензима метилентетрахидрофолат редуктазе (варијанта C677T).

Основни хематолошки параметри одређиваће се помоћу Advia120, Advia2120, Sapphire. Биохемијски параметри ће бити одређивани помоћу Advia1800, Dimension RXLmax, а C-реактивни протеин помоћу– Имунотхемија BNA II. Хемостазни параметри пратиће се помоћу HEMOSTAZA BCS XP, BCT. Гасне анализе артеријске крви вршиће се помоћу анализатора ABL 500,520 Radiometer.

7. Одређиваће се следећи прогностички скорови: *Wells*-ов, *PESI*, *sPESI*

8. Пратиће се примењени модалитет лечења током хоспитализације, врста антикоагулантне терапије на отпусту, појава великих крварења, смртог исхода, као и његов узрок.

Снага студије и величина узорка

На основу података из литературе очекује се 30-дневни морталитет и појава великих крварења у око 7% случајева. На основу тога добијено је :

- програм *G* Power* 3.1.9.2
- χ^2 тест
- предвиђени *effect size d*: 0.24
- α 0.05; задата снага студије 0.80
- добијена потребна укупна величина узорка: 132

Статистичка обрада

Социодемографске карактеристике од значаја биће представљене као аритметичка средина \pm стандардна девијација (континуалне варијабле), односно као процентуална заступљеност (категоријске варијабле, нпр. пол). Статистичка обрада података вршиће се применом статистичког софтвера „SPSS Statitics v. 18.0. Категоријски подаци (пол, присуство поремећаја хемостазе...) поредиће се употребом Хи-квадрат теста или Фишеровог егзактног теста. За непараметарске податке користиће се Фридманов и Вилкоксонов тест ранга са предзнаком. Корелационе анализе вршиће се применом Пирсоновог коефицијента корелације (r). Најнижи ниво статистичке значајности прихватиће се на нивоу $p < 0.05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће се после истраживања утврдити значај биомаркера у процени ризика за смртни исход и велико крварење код пацијената оболелих од акутне плућне тромбоемболије. Такође се очекује да ће се утврдити најбољи терапијски модалитет према процењеном ризику за рани морталитет и велико крварење.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Задатак ове студије је да утврди да ли вредности одређених биомаркера у крви (С-реактивни протеин-CRP, BNP, број леукоцита, број неутрофила, број лимфоцита, хемоглобин, фибриноген, д-димер и тропонин Т) на пријему имају предиктивни значај за смртни исход у периоду од 6 месеци код болесника са акутном плућном тромбоемболијом. Други задатак је да се утврди да ли вредности ових биомаркера на пријему имају предиктивни значај за појаву великих крварења у истом периоду код пацијената лечених од акутне плућне тромбоемболије.

Студија је дизајнирана као клиничка, опсервациона, ретроспективно- проспективна аналитичка, а испитивањем би били обухваћени одрасли пацијенти са потврђеном плућном тромбоемболијом. Планирано је учешће најмање 132 пацијента. Дијагноза ће се постављати на основу мултислајсне компјутеризоване томографије са плућном ангиографијом.

Добијени резултати би могли да помогну у стратификацији пацијената са дијагностикованом плућном тромбоемболијом у односу на ризик за смртни исход и велико крварење, односно да помогну у избору најбољег терапијског модалитета.

3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **проф др Марину Петровић**, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина. Предложени наставник 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. O. Loncarević, S. Rusović, M. Stojisavljević, J. Vuković, G. Plavec, S. Aćimović, G. Cvetković, **M. Petrović**. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with bilateral pulmonary vascular malformations –the case report. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(10): 956-960.
2. I. Simić, V. Zdravković, R. Vučić, V. Miloradović, N. Jagić, V. Irić-Ćupić, V. Ignjatović, **M. Petrović**. Fractional flow reserve in patients with intermediate values of Duke Treadmill score and borderline coronary lesions. *Arch Biol Sci* 2013; 65(4):1285-1292. Arsenijevic M, Mitrovic S, Milosavljevic M, **Petrovic M**, Djurdjevic P, Milisavljevic S. A rare case of coexistent intralobar and extralobar pulmonary sequestration. *Cent Eur J* 2013;8(1):103-106.
3. **Petrović M**, Bukumirić Z, Zdravković V, Mitrović S, Atkinson HD, Jurišić V. The prognostic significance of the circulating neuroendocrine markers chromogranin A, pro-

gastrin-releasing peptide, and neuron-specific enolase in patients with small-cell lung cancer. Med Oncol 2014; 31(2):823.

4. Научна област дисертације

Медицина, интерна медицина, пулмологија

5. Научна област чланова Комисије

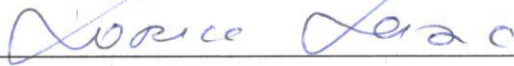
1. **проф. др Зорица Лазић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. **проф. др Слободан Обрадовић**, ванредни професор Факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **проф. др Владимир Милорадовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
4. **доц. др Иван Чекеревац**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
5. **доц. др Светлана Ђукић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

Закључак и предлог Комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова кандидат др Раде Милић, испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука и законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.
3. Комисија сматра да ће докторска дисертација кандидата др Радета Милића бити од великог научног и практичног значаја, јер ће утврдити значај биомаркера у процени ризика за смртни исход и велико крварење код пацијената оболелих од акутне плућне тромбоемболије, што потенцијално може имати утицај на терапијски избор.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације др Радета Милића под називом „**Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

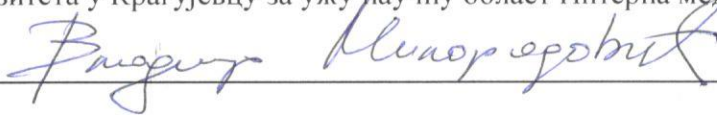
1. **проф. др Зорица Лазић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



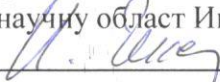
2. **проф. др Слободан Обрадовић**, ванредни професор Факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



3. **проф. др Владимир Милорадовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



4. **доц. др Иван Чекеревац**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



5. **доц. др Светлана Ђукић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



у Крагујевцу, 30.03.2017.