

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО		15. 01. 2024	
Срп. јез.			Број протокола
05	175		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 14.09.2023. године, одлуком број IV-03-681/50, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса“ кандидата Софије Лугоње, у следећем саставу:

- 1 др Александар Цветковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
- 2 др Бојан Милошевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
- 3 др Тамара Миловановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина гастроентерохепатологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Софије Лугоње и подноси Наставно-научном већу следећи

2 Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

2.1 Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње Софије Лугоње под називом „Повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса“ урађена је под менторством проф. др Наташе Здравковић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина гастроентерохепатологија.

У уводном поглављу докторске дисертације кандидаткиња је на јасан начин цитирајући релевантну литературу изложила инфламацијске болести црева; карактеристике, епидемиологију, етиологију, клиничку презентацију, екстраинтестиналне манифестације, компликације, класификацију и индексе, дијагностику, диференцијалну дијагнозу и лечење улцерозног колитиса; потом дефиницију, епидемиологију, хистологију, патогенезу и факторе ризика за појаву атеросклерозе; а на крају истог подглавља преклапање патогенетских механизма улцерозног колитиса и атеросклерозе.

Циљеви и хипотезе истраживања су јасно и прецизно дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве теме. Главни циљ истраживања био је да се испита повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе, као предиктора кардиоваскуларног ризика оболелих од улцерозног колитиса.

У поглављу Материјал и методе приказан је материјал на коме је обављено истраживање, као и методологија која у потпуности одговара називу рада докторске дисертације. Спроведена је клиничка, опсервациона студија пресека у Општој болници „Ђорђе Јоановић“ у Зрењанину, Универзитетском клиничком центру Крагујевац, Центру за гастроентерохепатологију и Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Испитаници који су били укључени у истраживање испунили су све укључујуће и ни један искључујући критеријум. Испитаници су били подељени у четири групе: прву групу су чинили испитаници код којих су дијагностиковани улцерозни колитис и атеросклероза, у другој групи су били испитаници са улцерозним колитисом без атеросклерозе, у трећој групи испитаници са атеросклерозом без улцерозног колитиса, а четврта група биле су здраве контроле. Истраживачи су се у потпуности придржавали принципа Добре клиничке праксе током целог истраживања, а за истраживање су претходно добијена одобрења надлежних етичких комитета.

Резултати истраживања на изванредно информативан начин приказују резултате кроз 11 табела и 23 графикана. Сви подаци су анализирани коришћењем програма SPSS верзија 20. Нумеричке варијабле су у студији извештене као средња вредност \pm стандардна девијација (SD) или медијана (IQR). Дистрибуција података је испитана применом Shapiro–Wilk теста или Kolmogorov–Smirnov теста. Статистички значајна разлика дихотомних варијабли између две групе процењена је Fisher-овим тестом. Статистички значајну разлику између четири групе утврдио је Kruskal–Wallis или

једносмерна анализа варијансе (ANOVA), у зависности од нормалности дистрибуције испитиваног параметра. Пост хок (Mann–Whitney U или Tukey тест) тестови су спроведени да би се утврдило које специфичне групе имају статистички значајну разлику. Током пост хок тестова, Bonferroni-јева алфа вредност је коригована ($0,05/6=0,008$). Коришћена је метода ROC криве, а степен поузданости статистичке анализе утврђен је одређивањем осетљивости и специфичности теста. Под статистичком значајношћу подразумевала се вредност $p < 0,05$.

У студији је укупно укључено 120 испитаника. Прва група имала је 25 испитаника оболелих од улцерозног колитиса и атеросклерозе. Друга група је обухватила 39 испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе. У трећој групи је било 31 испитаник са атеросклерозом без улцерозног колитиса. Четврту групу, укупно 25 испитаника сачињавали су здрави испитаници.

Испитаници са улцерозним колитисом и атеросклерозом, испитаници са улцерозним колитисом без атеросклерозе и испитаници са атеросклерозом без улцерозног колитиса имали су више вредности SE, CRP, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr, FKP, TNF- α и IL-6 у поређењу са здравим контролама. Постоји статистички значајна разлика са вишим вредностма SE, Ag Tr ASPI и Ag Tr TRAP код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом у односу на испитанике са улцерозним колитисом без атеросклерозе. Испитаници са улцерозним колитисом и атеросклерозом имали су више нивое SE, CRP, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr и FKP у поређењу са испитаницима са атеросклерозом без улцерозног колитиса. Значајно виши нивои SE, CRP, HDL холестерола, сатурације трансферина, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr, IL-6 и TNF- α забележене су код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом у поређењу са здравим контролама. Предиктори атеросклерозе оболелих од улцерозног колитиса са високом сензитивношћу и специфичношћу који су идентификовани су CRP, IL-6, TNF- α , Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI и Ag Tr TRAP. Ag Tr TRAP је предиктор атеросклерозе код испитаника са улцерозним колитисом са највећом сензитивношћу и специфичношћу. Кардиоваскуларни ризик и ризик за настанак тромбоемболијских компликација испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом је већи него код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе, а једнак кардиоваскуларном ризику и ризику од настанка тромбоемболијских компликација као

код испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса. Најтеже форме болести улцерозног колитиса процењене клиничким и ендоскопским скоровима су биле учесталије код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе. Веће вредности SE, CRP, Le, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP, IL-6 и најниже вредности серумског Fe, сатурације трансферина, нивоа витамина B12 и феритина регистроване су у групи испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе код којих је био присутан највећи клинички скор. Веће вредности CRP и нижи нивои витамина B12 регистровани су код највишег клиничког скорa испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом. Веће вредности SE, CRP, Le, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP и FKP и мање вредности витамина B12, серумског Fe, сатурације трансферина, укупног холестерола и феритина регистроване код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе код којих је регистрован највећи ендоскопски скор. Веће вредности CRP, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP, FKP и мање вредности TGL, non HDL, индекса коронарног ризика, атерогеног индекса и атерогеног индекса плазме регистроване су код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом код којих је регистрован највећи ендоскопски скор. Постоји статистички значајна разлика анализом патохистолошког скорa код структурних промена и код ерозија и улцерација слезнице између испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом и испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе. У групи испитаника са најтежом формом болести (ерозије и улцерације слезнице патохистолошки скор 4) примећен је већи удео испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе. Највећи патохистолошки скор код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом повезан је са највећим вредностима FKP, Ag Tr ADP, Ag Tr TRAP, CRP и најнижим вредностима нивоа витамина B6. Највећи патохистолошки скор код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе повезан је са највећим вредности CRP, Ag, Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr, SE, TNF- α , IL-6 и најмањим вредностима серумског Fe, феритина, сатурације трансферина, нивоа витамина B12, укупног холестерола, LDL холестерола.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани добијени резултати истраживања уз поређење са подацима из доступне актуелне релевантне литературе. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних и различитих резултата других аутора.

У поглављу Закључци јасно, сажето и систематично су дефинисани закључци истраживања на основу добијених резултата.

2.2 Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Традиционални кардиоваскуларни фактори ризика имају смањену учесталост међу пацијентима са улцерозним колитисом. Оболели од улцерозног колитиса имају измењени липидни профили. Иако тачан механизам који стоји иза тога није познат, сматра се да је последица хроничне инфламације и/или малапсорпције. Код оболелих од улцерозног колитиса су присутни и нетрадиционални кардиоваскуларни фактори ризика (хиперхомоцистеинемија, леукоцитоза, анемија, употреба кортикостероидних лекова, тромбоцитоза, повишена агрегација тромбоцита, високи нивои CRP и убрзана седиментација еритроцита), и то са значајном учесталашћу. CRP, TNF- α , васкуларни ендотелни фактор раста и IL-6 учествују у атерогенези и патогенези инфламацијских болести црева. Њихови повишени серумски нивои код оболелих од улцерозног колитиса доприносе убрзаном процесу атерогенезе у овој групи пацијената. Преклапање патогенетских механизма улцерозног колитиса и атеросклерозе се огледа и у повишеним вредност калпротектина, реактанта акутне фазе инфламације. Поремећена функција тромбоцита, препозната је у патогенези клиничких компликација атеросклерозе. Агрегација и активација тромбоцита имају кључну улогу у акутним болестима коронарних артерија, инфаркту миокарда, нестабилној ангини пекторис и možданом удару. Превенција артеријске тромбоемболије код оболелих од инфламацијских болести црева на првом месту подразумева одржавање клиничке, ендоскопске и патохистолошке ремисије, строгу контролу кардиоваскуларних фактора ризика, суплементацију витаминима B6, B12, и фолном киселином у случају хиперхомоцистеинемије.

2.3 Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Детаљним претраживањем биомедицинских база података, „*PubMed*“, „*Medline*“, „*KoBSON*“, „*SCIndex*“, и доступне литературе, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*atherosclerosis*“, „*ulcerative colitis*“, „*inflammation*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа.

На основу наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидаткиње Софије Лугоње „Повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.4 Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Софија Лугоња рођена је 19.09.1983. године у Зрењанину, где је завршила основну школу и Зрењанинску гимназију. Интегрисане академске студије медицине на Медицинском факултету у Београду уписала је школске 2002/2003. године, а завршила их на истом факултету 2009. године, чиме је стекла стручно звање доктор медицине. По завршетку основних студија школске 2009/2010. године уписала је академске специјалистичке последипломске студије на Медицинском факултету у Београду на смеру Дигестивни ситем и 2012. године успешно одбранила академски специјалистички рад под називом „Клиничке карактеристике гастроентеритиса код одојчета изазваног ротавирусом“ и стекла звање академски специјалиста. Од 2011. године запослена је на Интерном одељењу, одсеку Гастроентерологије, Опште болнице „Ђорђе Јоановић“ у Зрењанину, где и данас ради. Школске 2012/2013. године уписала је специјализацију из интерне медицине на Медицинском факултету у Београду, а 2018. године је положила усмени специјалистички испит са одличим (пет) успехом и стекла звање специјалисте интерне медицине. Исте школске године, 2012/2013. уписала је докторске академске студије, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, а усмени докторски испит је положила 2013. године са оценом 10 (десет). Школске 2019/2020. године уписала је ужу специјализацију на Медицинском факултету у Београду из области Гастроентерологије и хепатологије, а 2020. године положила је испит уже специјализације са оценом одличан (10), рад уже специјализације под називом „Епидемиолошке и клиничке карактеристике алкохолне цирозе јетре код жена“ одбранила је 31.03.2021. године чиме је стекла звање специјалисте гастроентерохепатологије. Члан је Удружења гастроентеролога Србије, члан је Друштва лекара Војводине Српског лекарског друштва и председник је Подружнице лекара Зрењанин ДЛВ-СЛД.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Lugonja SI, Pantic IL, Milovanovic TM, Grbovic VM, Djokovic BM, Todorovic ŽD, Simovic SM, Medovic RH, Zdravkovic ND, Zdravkovic ND. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Inflammatory Bowel Disease: The Role of Chronic Inflammation and Platelet Aggregation. Medicina (Kaunas). 2023 Mar 11;59(3):554. M22 ; IF 2,948**
2. **Lugonja S, Pantic I, Dunic I, Milovanovic T. Alcohol Use By Women in Serbia-A First Report. Alcohol Alcohol. 2021 Oct 29;56(6):689-694. M22; IF 3,913**
3. **Lugonja S, Živić J, Zdravković N. Clinical characteristics of gastroenteritis in Rotavirus induced infants. Ser J Exp Clin Res. 2020;21(4):291-7. DOI:10.2478/sjocr-2020-0003 M51**

2.5 Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање је у потпуности у складу са пријављеном темом докторске дисертације. Докторска дисертација кандидаткиње Софије Лугоње садржи сва неопходна поглавља која укључују: Увод, Циљеви и хипотезе, Метеријал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 106 страна, има 242 референце, 11 табела и 23 графикана. Циљеви истраживања и примењена методологија су у сагласности са наведеним у пријави теме докторске дисертације. Резултати истраживања су систематично и јасно представљени. У поглављу Дискусија добијени резултати су адекватно анализирани и објашњени у поређењу са доступним и релевантним литературним подацима. Закључци су јасно дефинисани и у складу са постављеним циљевима истраживања. У поглављу Литература адекватно је наведена сва литература која је коришћена у припреми и реализацији овог истраживања. Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају, релевантности и актуелности.

На основу претходно наведених чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидаткиње Софија Лугоње под називом **„Повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса“**, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.6. Научни допринос докторске дисертације

У оквиру ове докторске дисертације испитивана је повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе, као предиктора кардиоваскуларног ризика, са клиничким, патохистолошким и имунским параметрима оболелих од улцерозног колитиса. Атеросклероза је једна од најзначајнијих кардиоваскуларних манифестација улцерозног колитиса. Више вредности SE, Ag Tr ASPI и Ag Tr TRAP забележене су код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом у односу на испитанике са улцерозним колитисом без атеросклерозе, као и виши нивои SE, CRP, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr и FKP у поређењу са испитаницима са атеросклерозом без улцерозног колитиса. Ag Tr TRAP је предиктор атеросклерозе код испитаника са улцерозним колитисом са највећом сензитивношћу и специфичношћу. Кардиоваскуларни ризик испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом је већи него код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе. Најтеже форме улцерозног колитиса процењене клиничким и ендоскопским скоровима биле су учесталије код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе. Веће вредности маркера инфламације, агрегације тромбоцита и цитокина регистроване су код најтежих форми улцерозног колитиса, које су процењене клиничким, ендоскопским и патохистолошким скором. Ниже вредности вредности LDL, HoI, TGL, non HDL, коронарног ризик индекса, атерогеног индекса, атерогеног индекса плазме, Remnant холестерола регистроване су код испитаника са метаболичким синдромом са улцерозним колитисом и атеросклерозом. Истраживање је показало да би CRP, IL-6, TNF- α , Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI и Ag Tr TRAP могли бити добри дискриминацијски маркери за пацијенте са улцерозним колитисом у идентификацији оних са највећим ризиком за развој атеросклерозе.

2.7. Примењивост резултата у теорији и пракси

У теорији добијени резултати истраживања дају оригинални допринос разумевању повезаности клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса. Резултати истраживања пружају значајан увид који параметри могу да послуже као предиктори кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса.

У пракси, резултати овог истраживања могу бити од непроцењивог значаја за клиничаре. Коришћењем најсензитивнијих и најспецифичнијих параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика најбрже и најјефтиније могли би да се идентификује оболели од улцерозног колитиса који су у највећем ризику за кардиоваскуларни догађај, чиме се омогућава ранија интервенција и потенцијално побољшава исход лечења.

2.8. Начин презентовања резултата у научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M22 ; IF 2,948):

Lugonja SI, Pantic IL, Milovanovic TM, Grbovic VM, Djokovic BM, Todorovic ŽD, Simovic SM, Medovic RH, Zdravkovic ND, Zdravkovic ND. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Inflammatory Bowel Disease: The Role of Chronic Inflammation and Platelet Aggregation. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Mar 11;59(3):554.

ЗАКЉУЧАК

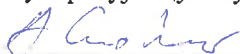
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње Софије Лугоње под називом „Повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса“, на основу претходно изнетих чињеница сматра да је истраживање у оквиру ове тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидаткиње Софије Лугоње, под менторством проф. др Наташе Здравковић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина гастроентерохепатологија, пружа оригиналан научни и практични допринос у идентификацији предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса.

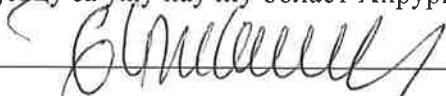
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса“ кандидаткиње Софија Лугоње буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Александар Цветковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;



др Бојан Милошевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;



др Тамара Миловановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина гастроентерологија, члан.



У Крагујевцу, Новембар 2023.