

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО: 22. 07. 2022			
Орг.јед.	Број	Прилог	Вредност
05	8392		

## 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-517/18 од 12.07.2022. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Бојане Узелац** под називом:

**„Иницијална вредност про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина као маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије“**

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

1. др **Миодраг Срећковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. др **Илија Јефтић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;
3. др **Гордана Коцић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Биохемија*, члан.

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

## 2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **Бојана Узелац** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

## 2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Упркос развоју савремене медицине, постављање дијагнозе плућне тромбоемболије и евалуација високоризичних пацијената је и даље изазов. Актуелно, у клиничкој пракси стратификација ризика укључује одређивње вредности срчаних биомаркера из крви (тропонин I и T, натриуретски пептиди BNP, NTproBNP), ехокардиографски налаз оптерећења десне коморе и налаз СТ пулмоангиографије. Електрокардиографске (ЕКГ) промене које се виђају у плућној тромбоемболији су бројне, али појединачно недовољно специфичне. *Daniel* и сарадници су 2001. године развили систем бодовања који је додељивао поене (0 до 21) на ЕКГ промене које су предвиђале повећан плућни артеријски притисак. Овај скор је одговарао степену перфузионог дефекта на вентилационо-перфузионој сцинтиграфији плућа.

Новија сазнања о патофизиологији плућне тромбоемболије указују на комплексну корелацију и унакрсну активацију више процеса, међу којима су најважнији тромбоза и инфламација. Повезаност ова два процеса се иначе виђа код сепсом индуковане коагулоопатије (СИК) или као тромбоемболијски догађаји у актуелној пандемији COVID-19. Као последица застоја у плућној циркулацији услед плућне тромбоемболије настају хемодинамска нестабилност, хипоперфузија, хипоксија и исхемија, што доводи до оксидативног стреса.

## 2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Резултати могу бити од клиничког значаја у смислу коришћења поменутих биомаркера оксидативног стреса и инфламаторних интерлеукина у процени тежине обољења и прогнозе код пацијената са акутном плућном тромбоемболијом. Анализа ових параметара инфламације у плућној тромбоемболији може бити од значаја како у препознавању и стратификацији пацијената високог ризика, тако и у новим потенцијалним модалитетима лечења. Обзиром да евалуација пацијената високог ризика остаје изазов у клиничкој пракси, резултати овог истраживања могу дефинисати потенцијално нове биомаркере у плућној тромбоемболији.

## 2.3. Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације

**Наслов:** „Иницијална вредност про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина као маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије“

### **Циљеви:**

Општи циљ: Испитивање значаја иницијалних вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина као потенцијално нових биомаркера у акутној плућној тромбоемболији за препознавање и евалуацију пацијената високог ризика.

#### Специфични циљеви студије:

1. Испитати иницијалне вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина IL-1, IL-6, IL-8 и IL-10 код пацијената са плућном тромбоемболијом.
2. Испитати корелацију иницијалних вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина са тежином плућне тромбоемболије.
3. Испитати корелацију иницијалних вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина са вредностима D-димера.
4. Испитати вредности параметара оксидативног стреса у плућној тромбоемболији.
5. Утврдити корелацију параметара оксидативног стреса са тежином плућне тромбоемболије.
6. Верификовати ЕКГ промене у плућној тромбоемболији и бодовати их преко *Daniel*-овог ЕКГ скорa.
7. Испитати повезаност вредности *Daniel*-овог ЕКГ скорa са тежином плућне тромбоемболије.

#### Хипотезе:

Главна хипотеза је да пацијенти са тешком формом плућне тромбоемболије (хемодинамски нестабилни) имају веће вредности параметара оксидативног стреса, про-инфламаторних цитокина и веће вредности *Daniel*-овог ЕКГ скорa.

1. Иницијалне вредности про-инфламаторних цитокина IL-1, 6 и 8 су значајно повишене код пацијената са плућном тромбоемболијом.
2. Вредности анти-инфламаторног цитокина IL-10 су веће код испитника са лакшом формом плућне тромбоемболије, него код хемодинамски нестабилних пацијената.
3. Пацијенти са тешком формом плућне тромбоемболије (хемодинамски нестабилни) имају значајно веће вредности параметара оксидативног стреса.
4. Пацијенти са тешком формом плућне тромбоемболије имају значајно веће иницијалне вредности про-инфламаторних цитокина.
5. Иницијалне вредности про-инфламаторних цитокина корелирају са вредностима D-димера.
6. Пацијенти са тешком формом плућне тромбоемболије имају значајно веће вредности *Daniel*-овог ЕКГ скорa.

## 2.4. Методе истраживања

### 2.4.1. Врста студије

Клиничка опсервациона студија.

### 2.4.2. Популација која се истражује

Истраживање које је планирано обухвата групу од 100 испитаника: 40 контролних и 60 пацијената са акутном плућном тромбоемболијом (оба пола, непушачи, старости 30–60

година) из Пријемно-тријажне амбуланте ургентне медицине Ургентног центра Универзитетског клиничког центра Србије (УЦ УКЦС). Истраживање ће се спровести у Београду, у оквиру УЦ УКЦС. Пре отпочињања студије ће се обезбедити одобрење надлежног Етичког комитета као и писани пристанка испитаника. Током извођења студије биће поштовани сви прописи добре клиничке праксе. Биће поштована сва права приватности пацијента, а безбедност студије по њихово здравље максимално и стручне.

### 2.4.3. Узорковање

Испитаници-пацијенти ће бити сврстани у 5 група (укупно 100 пацијената).

- 1) Прва група (n=40) - контролна група здравих испитаника који у погледу старосне доби и полне дистрибуције одговарају експерименталним групама.
- 2) Друга група (n=10) - испитаници са високоризичном плућном тромбоемболијом.
- 3) Трећа група (n=30) - испитаници са плућном тромбоемболијом средњег ризика.
- 5) Пета група (n=20) - испитаници са плућном тромбоемболијом ниског ризика.

*Критеријуми за укључивање у испитивање:*

- 1) старосна доб (30 – 60 година)
- 2) клиничка слика: диспнеја, тахипнеја, синкопа, бол у грудима, кашаљ, хемоптизије, хипотензија, тахикардија и/или набрекле вратне вене;
- 3) потписан информисани пристанак за учешће у истраживању
- 4) успешно спроведене дијагностичке процедуре (одсуство: хроничне бубрежне инсуфицијенције са вредности креатинина у крви преко 400  $\mu\text{mol/L}$ ; морбидно гојазни пацијенти телесне масе преко 200 kg који физички не могу да стану у СТ; захтев испитаника за прекид дијагностике; смртни исход током дијагностичких процедура и опсервације, пре пријема на хоспитално лечење)
- 5) плућна емболија доказана ангиографијом мултидетекторском компјутеризираним томографијом (ЦТ пулмоангиографија)

*Дефинисање дијагностичких процедура за плућну тромбоемболију*

Испитаницима који се јављају у Пријемно-тријажну амбуланту ургентне медицине Ургентног центра Универзитетског клиничког центра Србије са знацима и симптомима плућне тромбоемболије (нагло настала диспнеја и/или тахипнеја, синкопа, бол у грудима, кашаљ и/или хемоптизије, хипотензија, тахикардија, шок) биће узета детаљна анамнеза и обављен физикални преглед. За процену клиничке вероватноће плућне тромбоемболије биће коришћен Велсов (*Wells*) скор и њиме ће бити одређена ниска, средња или висока клиничка вероватноћа за постојање плућне тромбоемболије. Пацијенти са високим вредностима Велсовог скорa или они који су животну угрожени (хемодинамски и/или респираторно нестабилни, измењеног стања свести) ће, из виталних индикација, бити упућени директно на СТ пулмоангиографију. Клинички стабилним пацијентима индикација за СТ дијагностику биће повишене вредности D-димера у крви. Радиолошка

дијагностичка процедура подразумева плућну ангиографију мултидетекторском компјутеризованом томографијом (MDCT-PA) на 64-слајсном скенеру (Toshiba), према протоколу за пулмоангиографију- интравенска апликација 100 ml нејонског контрастног средства (Ultravist, Omnipaque) у болусу 3,5ml/s и коришћење мултипланарних реконструкција. Дијагноза акутне плућне емболије ће бити дефинисана на основу присуство интраартеријских дефеката у пуњењу контрастним средством који потпуно или делимично оклудирају плућну артерију или њене гране.

#### *Дефинисање тежине плућне тромбоемболије*

I. За пацијенте са високоризичном плућном тромбоемболијом биће сматрани они који имају једно од следећих:

- 1) срчани застој (потреба за кардио-пулмоналном реанимацијом)
- 2) опструктивни шок (сistolни крвни притисак  $< 90$  mmHg или потреба за вазопресорима да се достигне систолни притисак  $\geq 90$  mmHg, упркос адекватној хидрацији)
- 3) перзистентна хипотензија (сistolни притисак испод  $< 90$  mmHg или пад систолног притиска за  $\geq 40$  mmHg који траје дуже од 15 минута и није узрокован новонасталом аритмијом, хиповолемијом или сепсом.)

II. Пацијентима са плућном тромбоемболијом средњег ризика биће сматрани хемодинамски стабилни пацијенти, али који имају sPESI  $\geq 1$  (тј. старост  $> 80$  година; малигнитет, хронична респираторна или кардиолошка болест; пулс  $> 110$ /мин; систолни крвни притисак  $< 100$  mmHg; или SaO<sub>2</sub>  $< 90\%$ ). Они ће бити подељени у две подгрупе:

- а) средњи ризик – висок: пацијенти који имају и дисфункцију RV (на СТ дијагностици) и оштећење RV (повишен тропонин).
- б) средњи ризик – низак: само један или ниједан од ових налаза.

III. Пацијенти са нискоризичном плућном тромбоемболијом: акутна плућна тромбоемболија без клиничких маркера лоше прогнозе који дефинишу II и III групу.

#### **2.4.4. Варијабле које се мере у студији**

Свим испитаницима ће бити:

1. Урађен стандардни 12-канални електрокардиограм (ЕКГ) на уређају Innomed HeartScreen 80G-L1. Тражиће се и бодовати компоненте *Daniel*-ов ЕКГ скор:4
  - а) тахикардија;
  - б) присутан S зубац у I стандардном одводу, негативан Q зубац, негативан T талас у III стандардном одводу: S1Q3T3 (McGinn-White знак);
  - в) комплетни или инкомплетни блок десне гране Хисовог снопа (RBBB/iRBBB);
  - г) инверзије T-таласа у одводима V1-V4,

2. Узети узорци крви за одређивање стандардних биохемијских анализа (комплетна крвна слика, гликемија, C-реактивни протеин, D-димер, тропонин T, BNP) и гасних анализа артеријске крви у Централној лабораторији УЦ УКЦС.
3. Узети узорци крви за одређивање маркера оксидационог стреса (нитрити -  $\text{NO}_2^-$ , супероксид анјон радикал -  $\text{O}_2^-$  и водоник пероксид -  $\text{H}_2\text{O}_2$ ), ензими антиоксидационе заштите (супероксид димутаза - SOD, каталаза - CAT и редуковани глутатион - GSH) и цитокини (IL-1, IL-6, IL-8 и IL-10) у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

#### 2.4.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима студије сличног дизајна студије у којој су испитивани инфламаторни биомеркери и оксидативни стрес у плућној тромбоемболији. За прорачун је коришћен t-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. На овај начин, студијски узорак је прорачунат на 85. Међутим, због могућности искључења одређеног броја испитаника из завршне анализе, укупан студијски узорак је утврђен на 100 испитаника (40 контролних и 60 испитаника са неким од облика плућне тромбоемболије, узевши у обзир да број масивних плућних тромбоемболија чини око 5% у клиничком раду).

#### 2.4.6. Статистичка анализа

1. База података ће бити формирана коришћењем програма Microsoft Office Excel.
2. Статистичка обрада података ће се радити у статистичком пакету SPSS 20.0 for Windows.
3. За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиће се: фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација, ранг и 95% интервали поверења.
4. За испитивање нормалности расподеле користиће се тестови Kolmogorov Smirnov и Shapiro Wilk, и графици: хистограм и normal QQ plot.
5. За тестирање разлика између параметара, у зависности од њихове природе, користиће се Студентов t-тест, ANOVA тест, Mann-Whitney тест, Фишеров тест апсолутне вероватноће, једнофакторска или двофакторска анализа варијансе. Приликом тестирања разлика између параметара, у случају постојања више подгрупа, користиће се Bonferroni тест.
6. Разлика се сматрана значајном када је p вредност мања од 0,05.

#### 2.5. Значај истраживања за развој науке

Уколико се потврди радна хипотеза, очекује се да пацијенти са акутном плућном тромбоемболијом имају значајно веће вредности про-инфламаторних цитокина и

параметара оксидативног стреса од контролне групе. Очекује се да вредности анти-инфламаторног цитокина IL-10 негативно корелира са тежином плућне тромбоемболије. Такође, очекује се да вредности биомаркера оксидативног стреса, про-инфламаторних цитокина (IL-1, IL-6) и вредности *Daniel*-овог ЕКГ скорa буду значајно веће код пацијената са тешком формом плућне тромбоемболије (хемодинамски нестабилни пацијенти). Према нашем сазнању, ово би била прва клиничка студија која испитује корелацију свих поменутих параметара код пацијената са акутном плућном тромбоемболијом.

Такође, резултати овог истраживања могу помоћи у расветљавању комплексног утицаја више процеса значајних за настанак плућне тромбоемболије, међу којима су најважнији тромбоза и инфламација. Потврђивање хипотеза овог истраживања има знатан потенцијал за публикавање у престижним научним часописима из области интерне медицине, клиничке биохемије и патолошке физиологије. Такође, истраживање може да буде основа за будућа истраживања сличног дизајна и циља.

## **2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје**

Настанку тромбозе ће допринети и активирање ендотелних ћелија, леукоцита и тромбоцита, са ослобађањем инфламаторних цитокина и покретањем коагулације. Све је више доказа да су цитокини укључени у развој плућне тромбоемболије и да могу утицати на морталитет. Познато је да про-инфламаторни цитокини, као што су IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8 такође активирају ТФ и делују про-коагулантно. Насупрот њима, анти-инфламаторни цитокини (IL -2, IL -4 и IL -10) супримирају активiranу коагулацију. За неке од цитокина, као што је IL -8, постоје опречна мишљења о његовој улози у инфламацији. Чињеница је да се његова секреција повећава са повећањем оксидативног стреса и обратно.

## **2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата**

Бојана Узелац, рођена у Прибоју 13.04.1979. године. Завршила основну школу и гимназију у Прибоју са одличним успехом.

Медицински факултет Универзитета у Београду уписала 1998. године као редован студент. Током студија учествује као студент-сарадник у научном пројекту проф. Горана Белојевића: „Комунална бука-фактор ризика за артеријску хипертензију“, 2002/2003. У периоду 2003/2004., користећи податке из поменутог пројекта, пише студентски научно-истраживачки рад: „Ризично понашање градског становништва“. Поменути рад је успешно презентован на 45. Конгресу студената медицине и стоматологије, 2004. године. За време студирања била награђивана и стипендиста од стране више Фондација и Организација: „Ђока Влајковић“; „Драгољуб Маринковић“; „Студентски центар“; „Републичка фондација за развој научно-истраживачког подмлатка“. Дипломирала на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2004. године са просечном оценом током студија 9,09.

У периоду од децембра 2004. године до фебруара 2006. године радила у Дому здравља Прибој на пословима доктора медицине-приправника. Након положеног државног испита као лекар опште праксе ради у приватној ординацији „Селф“ у Београду, до маја 2007. године. У периоду од 2008. године до 2018. године радила у Градском заводу за хитну медицинску помоћ у Београду. Од августа 2018. године до данас, запослена као лекар специјалиста ургентне медицине у Ургентном центру Клиничког центра Србије.

Специјализацију из области Ургентне медицине уписује 2012. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Специјалистички испит положила 2017. године са одличним успехом.

У октобру 2016. започиње Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, на изборном подручју Клиничка и експериментална примењена физиологија са спортском медицином.

Публиковала је као први аутор 1 рад категорије M51 у коме је први аутор чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

**Uzelac B, Mrdovic I, Kascak J. Electromechanical association as a STEMI mimicry. Ser J Exp Clin Res. 2022; doi: 10.2478/sjecr-2022-0024. M51**

### 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже доц. др Сања Станковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија.

Доц. др Сања Станковић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и 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

Радови доц. др Сање Станковић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Stojanovic M, Raskovic S, Milivojevic V, Miskovic R, Soldatovic I, **Stankovic S**, Rankovic I, Stankovic Stanojevic M, Dragasevic S, Krstic M, Diamantopoulos AP. Enhanced Liver Fibrosis Score as a Biomarker for Vascular Damage Assessment in Patients with Takayasu Arteritis. A Pilot Study. J Cardiovasc Dev Dis. 2021;8(12):187.
2. Hammerer-Lercher A, Gruson D, **Stankovic S**, Collinson P, Suvisaari J, Pulkki K, Duff CJ, Baum H, Stavljenic-Rukavina A, Aakre KM, Langlois MR, Laitinen P, for the EFLM Task Group Cardiac Markers. Update on current practice in laboratory medicine in respect of natriuretic peptide testing for heart failure diagnosis and management in Europe. The CARdiac Marker Guideline Uptake in Europe (CARMAGUE) study. Clin Chim Acta. 2020;511:59–66.



3. De Wolf H, Langlois MR, Suvisaari J, Aakre KM, Baum H, Collinson P, Duff CJ, Gruson D, Hammerer-Lercher A, Pulkki K, **Stankovic S**, Stavljenic-Rukavina A, Laitinen P for the EFLM Task Group on Cardiac Markers. How well do laboratories adhere to recommended guidelines for dyslipidaemia management in Europe? The CARDiac MARKer Guideline Uptake in Europe (CAMARGUE) Study of the EFLM Task Group on Cardiac Markers. Clin Chim Acta. 2020; 508:267–72.
4. Barac B, **Stankovic S**, Asanin M, Vasiljevic Pokrajcic Y, Vujovic S. The level of endogenous testosterone and correlation with lipid profile in men with acute myocardial infarction older than 40 years. Vojnosanit. Pregl. 2020; 77(8): 804–10.
5. Micic D, Lalic N, Djukic V, **Stankovic S**, Trajkovic G, Olujić B, Polovina S. Influence of IL-6, TNF- $\alpha$  and hs-CRP on insulin sensitivity in patients after laparoscopic cholecystectomy or open hernia repair. J Med Biochem. 2018; 37(3):328–35.
6. Gregoric P, Doklestic K, **Stankovic S**, Šijacki A, Karamarkovic A, Radenkovic D, Ivancevic N, Bajec Dj. Interleukin-12 as a predictor of outcome in patients with severe acute pancreatitis. Hepato-Gastroenterology. 2014; 61:16–9.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина.

Предмет истраживања се односи на испитивање про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина као потенцијално нових биомаркера у акутној плућној тромбоемболији за препознавање и евалуацију пацијената високог ризика. Предмет истраживања, циљ и постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању су међусобно усклађени, а предложени ментор има научне компетенције које су подударне са предметом истраживања.

#### 5. Научна област чланова комисије

1. **др Миодраг Срећковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. **др Илија Јефтић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;
3. **др Гордана Коцић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Биохемија*, члан.

Сви предложени чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Бојане Узелац имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Бојана Узелац, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Бојане Узелац, под називом,, **Иницијална вредност про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина као маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије**“и одобри њену израду.

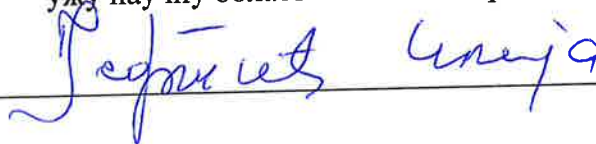
### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**др Миодраг Срећковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник



---

**др Илија Јефтић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан



---

**др Гордана Коцић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Биохемија*, члан



---

У Крагујевцу, 18.07.2022. године