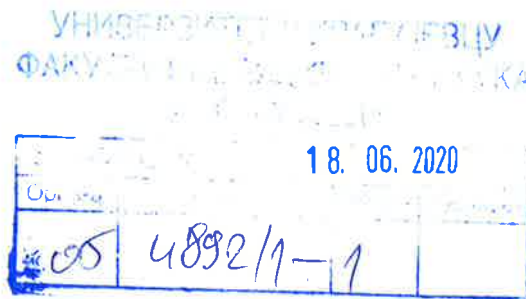


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-93/34 од 19.02.2020. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Љиљане Јовановић, под називом:

„Значај одређивања хуморалних биомаркера из венске крви у предвиђању исхода код различитих подгрупа болесника са плућном тромбоемболијом“

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

- 1. Проф. др Владимир Милорадовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
- 2. Доц. др Петар Чановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија, члан;
- 3. Доц. др Зоран Јовић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду 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 Комисије о подобности теме

Кандидат **Љиљана Јовановић** 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

Дипломирани фармацеут-медицински биохемичар Љиљана Јовановић рођена је 05.10.1986. у Крушевцу, где је 2005. завршила Гимназију, природно-математички смер. 2011. године дипломирала је на Универзитету у Београду, Фармацеутски факултет, смер дипломирани фармацеут-медицински биохемичар. 2015. године уписала је докторске академске студије на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Од 2012. године је без прекида у радном односу на Институту за медицинску биохемију, Војномедицинске академије. Успешно завршена обука о руковању медицинским отпадом и организовању заштите на раду, 2013. године. Успешно завршена обука за ISO/IEC 15189 стандард, 2014. године. Поседује сертификате о знању из енглског и немачког језика. Први је аутор пет научних радова у целости.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: Значај одређивања хуморалних биомаркера из венске крви у предвиђању исхода код различитих подгрупа болесника са плућном тромбоемболијом

Предмет: Испитивање значаја хуморалних биомаркера као предиктора исхода у различитим групама болесника са плућном тромбоемболијом.

Хипотеза:

1. BNP је најбољи предиктор 30-то дневне смртности код спонтане и провоциране ПЕ, а CRP и cTnI су бољи предиктори смртности код спонтане него код провоциране ПЕ.
2. Тотални холестерол је бољи предиктор смртности код мушкараца, а BNP је бољи предиктор ране смртности код жена.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавила један рад категорије M21 у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

1. **Jovanovic Lj**, Subota V, Stavric M, Subotic B, Dzudovic B, Novicic N, Matijasevic J, Miric M, Salinger S, Markovic-Nikolic N, Nikolic M, Miloradovic V, Kos L, Kovacevic-Preradovic T, Marinkovic J, Kocev N, Obradovic S. Biomarkers for the prediction of early pulmonary embolism related mortality in spontaneous and provoked thrombotic disease. Clin Chim Acta. 2019;492:78-83. **M21**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Одређивање биомаркера код пацијената оболелих од плућне емболије (ПЕ) је део рутинског дијагностичког процеса и процене ризика смртности. ПЕ може бити спонтана или провоцирана под утицајем пролазних или дуготрајних фактора ризика. BNP и cTnI користе се за детаљнију процену ризика, док CRP има добру предиктивну вредност у предвиђању смртности у акутној ПЕ. Тотални холестерол се сматра значајним у дефинисању кардиоваскуларног ризика, а снижен ниво овог биомаркера повезује се са повећаном 30-то дневном смртношћу код оболелих од ПЕ. Биомаркери могу бити од велике помоћи у одабиру одговарајуће стратегије лечења као и праћењу одговора на примењену терапију.

2.5. Значај и циљ истраживања

Имајући у виду да плућна емболија представља један од значајних узрока морбидитета и морталитета широм света који погађа око 2% популације и има стопу тридестодневне смртности између 8-30%, предвиђање исхода на основу хуморалних фактора омогућило би адекватније терапијске поступке и бољи исход болести.

Циљеви студије

1. Испитати вредности BNP-a, cTnI, CRP-a и тоталног холестерола код код умрлих и преживелих пацијената са спонтаном ПЕ.
2. Испитати вредности BNP-a, cTnI, CRP-a и тоталног холестерола код оболелих од ПЕ провоциране краткотрајним и дуготрајним фактором код умрлих и преживелих пацијената.
3. Утврдити да ли постоји статистички значајна разлика у вредностима свих биомаркера код пацијената оболелих од спонтане и провоциране ПЕ.

4. Утврдити да ли постоји статистички значајна разлика у вредностима свих биомаркера код пацијената оболелих од спонтане ПЕ, провоциране ПЕ изазване краткотрајним и провоциране ПЕ изазване неким дуготрајним фактором.
5. Утврдити прогностичку вредност BNP-а, cTnI, CRP-а и тоталног холестерола код спонтане и провоциране ПЕ у процени 30-то дневне смртности.
6. Утврдити прогностичку вредност BNP-а, cTnI, CRP-а и тоталног холестерола код спонтане и провоциране ПЕ у процени 30-то дневне смртности изазване искључиво ПЕ.
7. Утврдити значајност корелације BNP-а, cTnI, CRP-а и тоталног холестерола и 30-то дневне смртности у односу на пол пацијента.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Плућна емболија (ПЕ) представља један од значајних узрока морбидитета и морталитета широм света који погађа око 2% популације и има стопу 30-то дневне смртности између 8-30% . Узрок смрти може бити директно повезан са ПЕ, или то могу бити коморбидитети коју болест прате, као и компликације обилног крварења. ПЕ може бити спонтана или провоцирана под утицајем пролазних или дуготрајних фактора ризика. У клиничкој пракси често се дешава да ПЕ не буде препозната на време услед разноврсне патофизиологије болести.

Одређивање биомаркера код пацијената оболелих од ПЕ је део рутинског дијагностичког процеса и процене ризика смртности. Биомаркери, као што су мождани натриуретични пептиди (brain natriuretic peptide, BNP, енг.) и срчани тропонин (cardiac troponin, cTnI, енг.) користе се за детаљнију процену ризика, тако да се пацијенти који имају повишене нивое ових маркера класификују као средње-ризични, док нормалне вредности означавају низак ризик. Постоје многе студије које истичу вредност BNP-а у прогнози краткотрајне смртности пацијената и заснивају се на способности овог маркера да помогне при утврђивању степена срчане слабости .

Исхемија срца услед хипотензије, хипооксигенације, појачаног растезања десне коморе срца, или настала током сепсе, малигнитета или аутоимуних болести, има за последицу ослобађање срчаног тропонина. Како већина оболелих од ПЕ има повишен тропонин, и благо повећање овог маркера може бити осетљив маркер за процену озбиљности ПЕ. Ц-реактивни протеин (C-reactive protein, CRP, енг.) као маркер

инфламације има добру предиктивну вредност у предвиђању смртности код пацијената у акутној ПЕ, али показује и значајну улогу у процени могућности настанка озбиљних крварења која би довела до смртог исхода. Такође, тотални холестерол се сматра кључном компонентом у дефинисању кардиоваскуларног ризика. Снижен ниво овог биомаркера повезује се са повећаном 30-то дневном смртношћу код оболелих од ПЕ.

Ток лечења ПЕ управо зависи од процене ризика смртности, па се високо-ризични пацијенти са хипотензијом третирају реперфузионом терапијом, док средње-ризични пацијенти са нормалним артеријским притиском и дисфункцијом десне коморе срца добијају анти-коагулациону терапију. Пацијенти са ниским ризиком обољевања од ПЕ примају оралне антикоагулансе и не задржавају се на болничком лечењу . Од велике помоћи у одабиру одговарајуће стратегије лечења као и у праћењу одговора на примењену терапију јесу управо поменути биомаркери. Свакако, мора се имати у виду да зависно од основног узрока настанка ПЕ, пацијенти показују различит биохемијски профил.

Најновија истраживања упућују да лечење ПЕ мора бити прилагођено у односу на пол пацијената, али још увек постоји мало литературних доказа за то . Заправо, велике клиничке студије су показале да се прогностичка вредност BNP-а у процени смртности код кардиовакуларних обољења разликује између полова. У том контексту спроведе се истраживања прогностичког значаја тоталног холестерола код мушкараца и жена јер је утврђено да смањене вредности холестерола могу бити у вези са повећаном смртношћу код оболелих од ПЕ .

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Опсервациона ретроспективна студија.

2.7.2. Популација која се истражује

У студију ће бити укључени пацијенти са дијагнозом плућне емболије потврђеном компјутеризованом томографском ангиографијом плућа (computed tomography pulmonary angiogram, СТРА,енг.). Истраживање ће обухватити период од јануара 2015. до априла 2019. у пет клиничких центара, и то- Војномедицинска академија Београд, Клинички центар Крагујевац, Клинички центар Ниш, Универзитетска клиника Звездара и Институт за плућне болести Сремска Каменица

2.7.3. Узорковање

Критеријум за укључење у студију је дијагноза ПЕ. Пацијенти ће бити класификовани у три групе у односу на узрок настанка ПЕ која може бити спонтана, или изазвана краткотрајним или дуготрајним фактором. Студија ће обухватати пацијенте оба пола који имају преко 18 година. Број болесника ће бити 285.

Сви испитаници укључени у студију потписаће Образац информативног пристанка одобрен од стране Етичког комитета институција у којима се врши истраживање.

2.7.4. Варијабле

Независне варијабле: дијагноза плућне емболије, фактор настанка плућне емболије, године, пол.

Зависне варијабле: концентрације BNP-а, cTnI, CRP-а, тоталног холестерола.

Испитаницима ће бити узет узорак периферне венске крви у оквиру стандардног дијагностичког поступка. cTnI ће бити анализиран при пријему пацијената, а остали параметри (BNP, CRP и тотални холестерол) у току првих 24 часа од пријема. Крв ће одмах бити центрифугирана на 3000г у трајању од 10 минута. Плазма са ЕДТА антикоагулансом биће потребна за одређивање BNP-а, а остали параметри биће анализирани из серума.

Одређивања концентрације. Концентрација BNP-а у плазми биће одређивана потпуно аутоматизованом двостраном сендвич хемилуминисцентном методом на ADVIA Centaur апарату. Серумске концентрације cTnI мериће се употребом конвенционалног ADVIA Centaur ultra cTnI теста. ADVIA 1800 анализатор ће бити коришћен за одређивање концентрација CRP-а и тоталног холестерола спектрофотометријским методом.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Ово истраживање би обухватило минимално 285 пацијената са дијагнозом ПЕ. Величина узорка студијске популације одрађена је уз помоћ програма *GPower* 3.1.5., на основу следећих података: вероватноћа грешке типа 1 од 0,05 (α), жељена снага студије од 0,8 тј. 80% (1-вероватноћа грешке типа 2). Са обзиром да би били обухваћени пацијенти подељени у три групе на основу узрока ПЕ, минимални број болесника био би 95 болесника по групи.

2.7.6. Статистичка обрада података

Поређења вредности биомаркера између преживелих и умрлих пацијената у групама формираних на основу узрока настанка ПЕ биће вршена применом непараметријског (не постоји нормална расподела података у оквиру група) Mann-Whitney теста. Површина испод криве (ROC анализа) биће рачуната са 95% интервалом поузданости и указиваће на дијагностичку и прогностичку вредност биомаркера. Оптималне cut off вредности биомаркера и њихова сензитивност и специфичност за предвиђање 30-то дневне смртности биће рачунате у MedCalc верзији Windows-а 18.11.3 (MedCalc Software, Aascialaan, Belgium). Поређење непараметријских варијабли фреквенција категоријских података између преживелих и умрлих пацијената вршиће се коришћењем SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

За процену статистичке повезаности међу различитим параметрима користићемо Spearman-ов тест корелације (непараметријска корелација). Разлике ће бити сматране статистички значајним уколико је p мањи или једнак 0.05, високо значајним уколико је p мањи или једнак 0.001 и веома високо статистички значајним уколико је p мањи или једнак 0.0001. Резултати ће бити представљени као медијана са 25-им и 75-им перцентилом, обзиром да истраживане варијабле немају нормалну расподелу.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће узрок настанка ПЕ имати велики утицај на биомаркере и њихову предиктивну моћ у предвиђању ране 30-то дневне смртности. Очекује се да ће фактори који доводе до ПЕ најмање изменити вредност BNP-а, па ће BNP показати највећу предиктивну вредност код спонтане и провоциране ПЕ. Такође, очекује се да ће cTnI и CRP показати највећу вредност код спонтане ПЕ. Очекује се да ће се вредности, као и дијагностичка улога BNP-а и тоталног холестерола бити значајно различита код мушкараца и жена.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Биомаркери имају значајну улогу при вођењу терапије ПЕ, као и у процени ризика смртности оболелих. Као што је познато, BNP је маркер срчане исуфицијенције, што представља главни механизам циркулаторног шока и смрти код ПЕ. Одређивање CRP-а је

важно због пролазне инфламације као патофизиолошког одговора на ПЕ. сTnI је повећан код већине пацијената оболелих од ПЕ, па је чак и његово благо повећање јасан маркер озбиљности ПЕ. Смањење вредности холестерола имају улогу у предикцији смртности код ПЕ. Посебни осврт треба направити на разлике у вредностима наведених маркера у односу на пол пацијената.

Резултати ових испитивања би могли постати предмет даљих истраживања у примени биомаркера у процени ризика смртности и одређивању терапије ПЕ.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже проф. др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина.

Проф. др Слободан Обрадовић 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 проф. др Слободана Обрадовића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Šarac M, Marjanović I, Bezmarević M, Šarac S, Milić R, **Obradović S**, Tomić A. Influence of open surgical and endovascular abdominal aortic aneurysm repair on clot quality assessed by ROTEM® test. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(7):643-50.
2. **Obradović S**, Džudović B, Rusović S, Subota V, Obradović D. Gender related differences in clinical presentation, electrocardiography signs, laboratory markers and outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(9):844-9.
3. Krća B, Džudović B, Vukotić S, Ratković N, Subotić B, Vraneš D, Rusović S, **Obradović S**. Association of different electrocardiographic patterns with shock index, right ventricle systolic pressure and diameter, and embolic burden score in pulmonary embolism. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(10):921-6.
4. Djeniћ N, Džudović B, Romanović R, Ratković N, Jović Z, Djukić B, Spasić M, Stojković S, **Obradović S**. Iatrogenic dissection of the left main coronary artery during elective

- diagnostic procedures – A report on three cases. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(3):284-7.
5. Djukanovic N, Todorovic Z, Zamaklar-Trifunovic D, Protic D, Dzudovic B, Ostojic M, **Obradovic S**. Sustained increase in platelet aggregation after the cessation of clopidogrel. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016;43(2):161-5.
 6. Banović M, **Obradović S**, Beleslin B. The Stem-Cell Application in Ischemic Heart Disease: Basic Principles, Specifics and Practical Experience from Clinical Studies. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(7-8):487-93.
 7. Jović Z, **Obradović S**, Djeniћ N, Mladenović Z, Djurić P, Spasić M, Tavicovski D. Does thrombolytic therapy harm or help in ST elevation myocardial infarction (STEMI) caused by the spontaneous coronary dissection? *Vojnosanit Pregl.* 2015 Jun;72(6):536-40.
 8. Trifunović Z, **Obradović S**, Balint B, Ilić R, Vukić Z, Šišić M, Kostić J, Rusović S, Dobrić M, Ostojić G. Functional recovery of patients with ischemic cardiomyopathy treated with coronary artery bypass surgery and concomitant intramyocardial bone marrow mononuclear cell implantation--a long-term follow-up study. *Vojnosanit Pregl.* 2015 Mar;72(3):225-32.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и клиничка интерна медицина

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. Доц. др Петар Чановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија, члан;
3. Доц. др Зоран Јовић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности, као и публиковане радове кандидата Љиљане Јовановић комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да развије нов начин и приступу дијагностици и лечењу пацијента са плућном тромбоемболијом.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза кандидата Љиљане Јовановић бити од научног и практичног значаја у предвиђању исхода код пацијената са плућном тромбоемболијом.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Љиљане Јовановић под називом „Значај одређивања хуморалних биомаркера из венске крви у предвиђању исхода код различитих подгрупа болесника са плућном тромбоемболијом“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

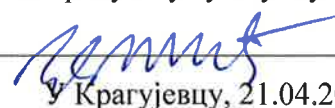
Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



Доц. др Петар Чановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
за ужу научну област Биохемија, члан



Доц. др Зоран Јовић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије
Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан


У Крагујевцу, 21.04.2020.