

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА MEDICINSKI FAKULTET, NOVI SAD

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду је на седници одржаној 28.03.2017. године на основу члана 55. Закона о високом образовању и члана 140. Статута Медицинског факултета, именовало Комисију за оцену докторске дисертације:</p> <p>1. Богољуб Михајловић, редовни професор, хирургија-кардиохирургија, 07.03.2011, Медицински факултет у Новом Саду, Институт за кардиоваскуларне болести Војводине, Сремска Каменица</p> <p>2. Татјана Симић, редовни професор, медицинска и клиничка биохемија, 25.11.2009, Медицински факултет у Београду, Клинички центар Србије, Београд</p> <p>3. Александар Рецек, ванредни професор, хирургија-кардиохирургија, 16.11.2015, Медицински факултет у Новом Саду, Институт за кардиоваскуларне болести Војводине, Сремска Каменица</p>
<p>1. Датум и орган који је именовао комисију</p> <p>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Јасна Милан Радишић-Босић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 29.06.1964, Крушевац, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, дипломирани фармацеут, специјалиста медицинске биохемије</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија Молекулска медицина 2009/10</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:</p>
<p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Кардијални биомаркери у предвиђању оперативног ризика кардиохируршких болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Дисертација је написана на 145 страна и садржи осам поглавља: 1.Увод; 2. Циљеви и хипотезе истраживања 3. Методе; 4.Резултати; 5.Дискусија; 6.Закључци; 7.Литература; 8. Списак скраћеница. Дисертација садржи 24 графикона, 43 табела и 194 цитата стране и домаће литературе. Структура дисертације је коректно избалансирана.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. НАСЛОВ

Наслов дисертације је јасно формулисан и прецизно одражава садржај истраживања.

2. УВОД

У уводном делу докторске дисертације проблем је адекватно постављен и артикулисан. Аутор даје основне податке о најзначајнијим критеријумима за процену фактора ризика који могу утицати на исход оперативног лечења у кардиохирургији, са посебним освртом на улогу кардијалних биомаркера у предвиђању оперативног ризика кардиохируршких болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе. У уводном делу дисертације дат је детаљан преглед имплементираних европских модела стратификације ризика, као и анализа њихових карактеристика и потреба за унапређење, а у циљу правилне и унапређене процене исхода лечења. Преглед најзначајнијих кардијалних биомаркера је сачињен детаљно и свеобухватно.

Литературни преглед је актуелан, опсежан, написан јасно и систематично, и пружа свеобухватан увид у истраживану проблематику.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Материјал и методе одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада. Методологија је јасно и прецизно описана у раду.

Истраживање је спроведено као ретроспективна студија у Институту за кардиоваскуларне болести Војводине. Студијом је обухваћено 704 болесника. Адекватним и најсавременијим биохемијским методама, аутоматизованим квантитативним есејима, анализирани су најзначајнији кардијални биомаркери (тропонин I, креатин киназа МБ изоензим, масена креатин киназа, лактат дехидрогеназа (LDH), Ц-реактивни протеин (CRP), NT-проBNP и мокраћна киселина), са предиктивним значајем у евалуацији преоперативног ризика код пацијената са смањеном ејекционом фракцијом леве коморе.

Број испитиваних болесника је репрезентативан за доношење валидних закључака. Критеријуми за избор болесника су адекватни, а методолошки приступ обезбеђује добијање поузданих резултата у складу са постављеним циљевима дисертације. У дисертацији су коришћене мере дескриптивне статистике: аритметичка средина, стандардна девијација, медијана, кватили, фреквенције и проценти. За поређење средњих вредности варијабли две популације коришћени су t тест за независне узорке и Ман-Витнијев (Mann-Whitney) тест. За поређење средњих вредности варијабли више популација коришћени су анализа варијанси и Крускал-Волисов (Kruskal-Wallis) тест. Повезаност категоријских варијабли, испитивана је помоћу χ^2 теста (хи-квадрат), за табеле контингенције или помоћу Фишевог (Fisher) теста. Одређивање утицаја променљивих на исход лечења вршено је помоћу униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије, а да ли нека од непрекидних варијабли може указати на неповољан исход лечења, испитивано је помоћу РОЦ кривих (ROC Curves), при чему су одређени оптималан пресек, сензитивности и специфичност одговарајуће варијабле.

Поставка методологије је таква да се истраживање може поновити. Изабране методе одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање конкретних и квалитетних научних резултата. Примењене методе статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене истраживачком задатку.

4. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И ХИПОТЕЗЕ

Основни циљеви су:

1. Креирати модел за предвиђање оперативног ризика кардиохируршких болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе, на основу преоперативних вредности кардијалних и других

биомаркера.

2. Креирати модел за предвиђање оперативног ризика кардиохируршких болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе, комбинацијом новог модела, добијеног на основу преоперативних вредности кардијалних и других биомаркера и постојећег модела EuroSCORE II.

Циљеви истраживања су јасно дефинисани. Конципирани су да обезбеде одговоре на кључна питања у вези са предметом истраживања.

Постављене су следеће хипотезе:

1. На основу преоперативних вредности кардијалних и других биомаркера код кардиохируршких болесника са ослабљеном функцијом леве коморе могуће је направити модел за предвиђање оперативног ризика, који ће имати задовољавајућу сензитивност и специфичност.

2. Комбинацијом постојећег предиктивног модела оперативног ризика, EuroSCORE II и новог модела, добијеног на основу преоперативних вредности кардијалних и других биомаркера, добиће се модел који ће имати бољу предиктивну моћ и већу сензитивност и специфичност од сваког модела појединачно.

Хипотезе су адекватно постављене. Обезбеђују добијање објективних информација које могу допринети унапређењу стратегије лечења ових болесника.

Циљеви рада и радне хипотезе су јасно изложени, прецизно формулисани и омогућавају доношење конкретних закључака.

5. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

У истраживању је испитано 704 болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе, ејекционе фракције мање или једнаке 50%. Болесници су оперисани на Институту за кардиоваскуларне болести Војводине, од 20.01.2014. до 20.04.2016. године. Код болесника су урађене три врсте операција: реваскуларизација миокарда – коронарна хирургија, хирургија стечених срчаних мана – валвуларна хирургија, и комбиноване операције. Од биохемијских анализа, 24 сата пре операције, урађене су следеће анализе: тропонин I, креатин киназа МБ изоензим, масена креатин киназа, лактат дехидрогеназа (LDH), Ц-реактивни протеин (CRP), NT-proBNP и мокраћна киселина. Праћен је постоперативни морталитет, појава постоперативног инфаркта миокарда и постоперативних цереброваскуларних инцидената, као и њихова повезаност са преоперативним вредностима наведених биомаркера. У студију су били укључени сви болесници са стеченим болестима срца, старији од 18 година, код којих је ејекциона фракција леве коморе била мања или једнака 50% и код којих су извршене наведене врсте операција. Резултати су показали да је постоперативни морталитет износио 3,13%, да је постоперативни инфаркт миокарда имало 7.95%, а постоперативни цереброваскуларни инцидент 9.23% од укупног броја испитаника. Показано је да постоји повезаност вредности биомаркера са постоперативним инфарктом миокарда код болесника са ослабљеном ејекционом фракцијом леве коморе, као и са појавом цереброваскуларних инцидената код истих болесника. Показано је да су повишене преоперативне вредности тропонина I биле повезане са постоперативним инфарктом миокарда, а повишене преоперативне вредности тропонина I и CRP-а су биле повезане са постоперативним цереброваскуларним инцидентом. Анализиран је и утицај преоперативног нивоа свих биомаркера појединачно на значајне нежељене кардијалне и цереброваскуларне догађаје (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE)), као исход после операције на срцу код болесника са ослабљеном ејекционом фракцијом леве коморе. Добијени су веома значајни резултати који указују на повезаност преоперативне вредности нивоа тропонина I ($> 0,01\mu\text{g/L}$), CRP и LDH са MACCE, што има велики предиктивни значај за исход лечења.

Истраживање је спроведено у складу са постављеним циљевима. Анализиран је довољан број параметара који су систематично и прецизно прикупљани и обрађивани. Интерпретација података је валидна што резултате чини уверљивим.

Резултати истраживања су највећим делом приказани графиконима који на прегледан и разумљив начин илуструју резултате истраживања. Сви графички прикази су праћени опсежним и јасним

текстуалним тумачењима.

За обраду података су коришћене адекватне статистичке методе.

Добијени резултати представљају значајан допринос унапређењу досадашњих научних сазнања у истраживаном домену.

6. ДИСКУСИЈА

Кандидат резултате истраживања критички и јасно тумачи дајући довољан број релевантних чињеница које ову анализу чине уверљивом. Сви резултати су разматрани у контексту података из актуелне и релевантне литературе. Подаци из литературе којима се кандидат служио су критички одабрани, адекватно тумачени и уверљиви. Наведена литература је савремена и уско везана за предмет истраживања. Дискусија је исцрпна, правилно постављена и уверљива.

7. ЗАКЉУЧЦИ

Кандидат је закључке формулисао у осам тачака којима су обухваћени задати циљеви и хипотезе. Закључци су јасно дефинисани и правилно изведени из резултата истраживања. Закључци истраживања су у складу са постављеним хипотезама и подацима из доступне литературе, и реално су одраз резултата ове дисертације. На овај начин су добијене значајне информације које имају практичан значај у лечењу кардиохируршких болесника.

8. ЛИТЕРАТУРА

Коришћена литература је обимна, савремена и правилно одабрана према захтевима теме која се разматра. Литературни подаци су наведени у складу са Ванкуверским правилима. Литература је приказана кроз 194 библиографске јединице релевантне за испитивану тематику.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Velicki L, Stojakovic N, **Bosic J**, Mihajlovic B. Relationship Between Prior PCI and Subsequent CABG. J Cardiac Surg. 2015;30:894-6. (M23)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Закључци истраживања:

1. Независни предиктор постоперативног инфаркта миокарда и значајних нежељених кардијалних и цереброваскуларних догађаја, код кардиохируршких болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе, ејекционом фракцијом мањом или једнаком 50%, јесте повишена преоперативна вредност тропонина И.
2. Вредност преоперативног тропонина И је слаб маркер за предвиђање постоперативног инфаркта миокарда и значајних нежељених кардијалних и цереброваскуларних догађаја, код кардиохируршких болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе, ејекционом фракцијом мањом или једнаком 50%.

3. На појаву постоперативног цереброваскуларног инцидента, код кардиохируршких болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе, ејекционом фракцијом мањом или једнаком 50%, не утиче ниједна од испитиваних варијабли.
4. Независни предиктори постоперативног морталитета код кардиохируршких болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе, ејекционом фракцијом мањом или једнаком 50%, на основу којих је могуће креирати предиктивни модел, јесу године старости и повишене преоперативне вредности НТ-проБНП.
5. Креирани модел је добар маркер за предикцију исхода после операције на срцу, код кардиохируршких болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе, ејекционом фракцијом мањом или једнаком 50%.
6. Повишена преоперативна вредност НТ- проБНП може да буде добар маркер у предикцији смртног исхода после операције на срцу код болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе, ејекционом фракцијом мањом или једнаком 50%.
7. Модел EuroScore II се показао као слабији маркер за предикцију исхода после операције на срцу код кардиохируршких болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе, ејекционом фракцијом мањом или једнаком 50%.
8. Тестирањем креираног модела, поделом на мање ризичне и више ризичне болеснике, у односу на висину ејекционе фракције леве коморе, показало се да је модел добар маркер за предвиђање смртног исхода после операције на срцу, у обе групе.

Резултати истраживања су у складу са постављеним циљевима. Подаци су систематично прикупљани по дефинисаним методолошким принципима.

Закључци су правилно изведени из резултата истраживања, јасно су дефинисани и у складу са подацима из доступне стране и домаће литературе.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Приказ и тумачење резултата су урађени стручно, јасно и коректно те је оцена приказа и тумачења резултата истраживања позитивна.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме
Докторска дисертација је написана потпуно у складу са образложењем које је кандидат приложио приликом пријаве теме.
2. Да ли дисертација садржи све битне елементе
Дисертација садржи све битне елементе научног рада на основу којих би се клиничко испитивање могло поновити.
3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци
Утврђено је да су независни предиктори постоперативног морталитета код кардиохируршких болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе, ејекционом фракцијом мањом или једнаком 50%, на основу којих је могуће креирати предиктивни модел, јесу године старости и повишене преоперативне вредности НТ-проБНП.
Повишена преоперативна вредност НТ- проБНП може да буде добар маркер у предикцији смртног исхода после операције на срцу код болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе, ејекционом фракцијом мањом или једнаком 50%.

Резултати дисертације представљају оригиналан допринос науци и дају значајан допринос правилном стратешком приступу у лечењу кардиохируршких болесника.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Нису уочени недостаци дисертације који би могли утицати на резултат истраживања.
X ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
На основу вредновања целине и појединих делова, као и на темељу коначне оцене докторске дисертације, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду, да прихвати докторску дисертацију Јасне Радишић-Босић под називом „Кардијални биомаркери у предвиђању оперативног ризика кардиохируршких болесника са ослабљеном систолном функцијом леве коморе“ и покрене поступак за њену одбрану.

датум: 18.04.2017.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Богољуб Михајловић

Проф. др Татјана Симић

Проф. др Александар Реџек

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА

(два извештаја са оригиналним потписима)

КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ

У PDF формату на ЦД-у

НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату