

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ  
Др Сенка Милутинов

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију: <b>17.06.2015. Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду</b></p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива ужо научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <ol style="list-style-type: none"><li><b>Проф. др Илија Андријевић</b>, ванредни професор, специјалиста интерне медицине, ужа научна област Здравствена нега, изабран у звање ванредног професора 10.10.2014. године Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица.</li><li><b>Проф. др Иван Копитовић</b>, ванредни професор, специјалиста интерне медицине-пулмолог, изабран у звање редовног професора 17.12.2013. године Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица.</li><li><b>Проф. др Зорица Лазих</b>, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, изабрана у звање редовног професора 10.03.2006. године.</li></ol>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: <b>Сенка (Лазар) Милутинов</b></p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: <b>13.11.1976. године; Нови Сад, општина Нови Сад, Србија</b></p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: <b>Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, доктор медицине</b></p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: <b>Година уписа: 2010. Студијски програм: клиничка медицина</b></p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:</p>

6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:

**III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: „Кардијални биомаркери као предиктори тежине и исхода егзацербације хроничне опструктивне болести плућа“**

**IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Докторска дисертација је прегледно написана на 114 стране. Садржи све неопходне делове научног рада. Докторска дисертација садржи 5 слика, 28 табела, 28 графикона и 233 литературних навода у 9 поглавља:

1. **Увод** у којем је дефинисана мотивација за истраживањем.
2. **Циљеви** и хипотезе истраживања који су јасно дефинисани и научно оправдани.
3. **Материјал и методе рада** које су коришћене у истраживању су такође прецизно и детаљно описане тако да могу бити поновљене. Рад је подељен у неколико делова у односу на идентификацију NT-proBNP и troponin I маркера и у односу на ехкордиографски налаз код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа (ХОБП).
4. **Резултати рада** су подељени у неколико целина у оквиру којих су приказане основне особине пацијената хоспитализованих због погоршања хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП), као и утицај кардијалних биомаркера NT-proBNP и troponin I маркера на ток и исход ове болести у тренутку погоршања.
5. **Дискусија.** Сви резултати истраживања су дискутовани уз упоређивање са резултатима из литературе.
6. **Закључци** обједињују најважнија научна сазнања произашла из испитивања и тумачења резултата ове докторске дисертације.
7. **Литература** даје преглед објављених навода везано за испитивану тему.

**V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

**Наслов рада** је јасно формулисан и у складу са тематиком и садржајем дисертације.

**Увод** је написан систематично тако да даје јасан приказ проблема у области у којој је спроведено истраживање. У уводу је дат детаљан преглед актуелних дешавања везано за хроничну опструктивну болест плућа са посебним нагласком на егзацербацију односно погоршање болести и импликацију на евентуалне факторе ризика односно предикторе лошег исхода ове болести и/или погоршања. У уводу су такође детаљно описани и кардијални биомаркери, NT-proBNP и troponin I, као и њихов међузависан однос са функцијом срца и осталим функцијама у организму. Описана је и повезаност кардијалних биомаркера и егзацербације ХОБП-а, на патогенетском и клиничком

нивоу, а према подацима из доступне литературе.

**Циљеви истраживања** су јасно дефинисани. **Радне хипотезе** су логичне, прецизно дефинисане и имају научно оправдање. Комисија сматра да су циљеви истраживања и хипотезе у овој дисертацији коректно и реално постављени.

**Материјал и методе рада.** Поглавље садржи детаљан опис када, где и како је спроведено истраживање. Истраживање је било проспективно, неинтервенцијско и у истраживање је укључено 209 пацијента који су због погоршања основне болести били хоспитализовани у Институту за плућне болести Војводине у периоду од јуна 2013. до септембра 2014. године. Сви испитаници су иницијално били подељени у две групе у односу на степен тежине актуелног погоршања (група 1 и група 2) и у односу на исход хоспитализације (позитиван или негативан). Вредности кардијалних биомаркера, NT-proBNP и тропонин I, посматрани су у односу на постављене групе. У другом делу истраживања код свих испитаника урађен је ехокардиографски преглед у периоду од 48 сати по пријему у болницу а затим су исти класификовани у односу на налаз систолне функције леве коморе (група 1,2,3,4) и према групама посматрани у односу на средње вредности NT-proBNP и тропонин I маркера. Пацијенти без значајних ехокардиографских промена чинили су групу 1, пацијенти са хроничним плућним срцем али без смањене систолне функције леве коморе групу 2, пацијенти са смањеном систолном функцијом леве коморе и хроничним плућним срцем групу 3 и пацијенти без хроничног плућног срца а са смањеном функцијом леве коморе групу 4.

На овај начин посматрана је корелација основних кардијалних биомаркера у односу на ток и исход хоспитализације и у односу на систолну функцију леве коморе.

**Резултати** – Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно, графички и у виду слика. Резултати су подељени у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају претходно текстуално објашњене елементе. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода. У првом делу приказани су подаци пацијената везано за основну болест, ХОБП, у смислу демографије, дужине трајања болести штетних навика пацијената и коморбидитета. Затим су даље приказани подаци везано за актуелну хоспитализацију пацијената, односно број хоспитализација, дужину трајања хоспитализације и слично. У испитиваној популацији пацијената 190 (90,1%) је имало позитиван а 19 (9%) негативан исход хоспитализације због погоршања ХОБП-а. Средње тешко погоршање основне болести је имало 94 (45%) пацијената а тешко погоршање 115 (55%) пацијената. Вредности NT-proBNP маркера показале су позитивну корелацију у односу на степен тежине погоршања и интрахоспитални морталитет. Више вредности имали су пацијенти у тешком погоршању ХОБП-а и пацијенти са негативним исходом. Просечна вредност NT-pro BNP маркера износила је 1589 pg/ml. Вредности тропонин I маркера нису показале позитивну корелацију са степеном тежине болести и интрахоспиталним морталитетом. Вредности NT-proBNP маркера биле су статистички значајно више код пацијената са сниженом ејекцијом леве коморе, односно смањеном систолном функцијом. Одредјена је гранична вредност NT-proBNP маркера у диференцијацији пацијената са ХОБП-ом и придруженом смањеном функцијом левог срца и та вредност је износила 1505 pg/ml. Може се закључити да су резултати по постављеним задацима јасно приказани, научно значајни и потпуно разумљиви. Комисија сматра да су резултати оригинални и реално приказани, јасни за интерпретацију и свеобухватни. Примењене методе статистичке обраде

података су сврсисходне, прецизне и адекватне.

**Дискусија** критички анализира добијене резултате уз уверљиво упоређивање са резултатима из литературе. Дискусија је свеобухватна и јасно написана. Кандидат систематично дискутује сваку целину из поглавља, уз јасна тумачења сопствених резултата и извођења правилних закључака. Кандидат је показао познавање литературе у оквиру проблематике којом се бави ова дисертација, уз критички одабране и уверљиве литерарне податке. У дискусији нису утврђене нелогичности. Комисија сматра да је дискусија исцрпна, прецизна и свеобухватна, уз критички осврт у односу на актуелну литературу, те значајно доприноси вредности ове дисертације.

**Закључци** наводе најважнија научна сазнања произашла из ове докторске дисертације и потврђује полазне хипотезе.

**Литература** даје јасан и прецизан приказ коришћених литературних навода. Кандидат је користио литературу која је повезана са предметом истраживања и која са различитих аспеката проучава описану проблематику у дисертацији.

Комисија сматра да је литература актуелна, прецизно цитирана и адекватна потребама ове дисертације.

**Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.**

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

1. Milutinov S, Andrijević I, Zvezdin B, Krunić S, Andrijević Lj. Dijagnostička vrednost kardijalnog NT-ProBNP markera kod pacijenata u egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća. Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske 2013;3 (1-2):25-29....M52.
2. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, Gajic O. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. Chest. 2009 Aug;136(2):376-80....M21.
3. Zvezdin B. Zarić B, Milutinov S, Miličić D, Kolarov V, Hromiš S, Tot-Vereš K. Analiza nekih faktora u proceni smrtnog ishoda egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća. Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske 2013; 3 (1-2): 103-107....M52.
4. Treatment effects of co-amoxiclav (Amoxiclav 2x) in acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease: clinical evaluation. Andrijević I, Povazan D, Andrijević L, Povazan A, Milutinov S. Medicinski Pregled. 2011;64(3-4):178-82...M51

#### **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

Резултати добијени из истраживања ове докторске дисертације се могу резимирати у оквиру следећих закључака:

- У истраживању 45% пацијената је било хоспитализовано због средње тешког а 55% због тешког погоршања основне болести, ХОБП-а.
- Вредности NT-proBNP маркера су показале позитивну корелацију у односу на степен тежине погоршања и интрахоспитални морталитет. Више вредности су имали пацијенти у тешком погоршању и пацијенти са смртним исходом.
- Просечна вредност NT-proBNP маркера је износила 1589 pg/ml.
- Вредности troponin I маркера нису показале позитивну корелацију са степеном тежине погоршања ХОБП болести и интрахоспиталним морталитетом.
- Према ехокардиографским критеријумима смањена ејекциона фракција леве коморе је забележена код 23% пацијената са ХОБП-ом.
- Вредности NT-proBNP маркера су биле статистички значајно више код пацијената са смањеном систолном функцијом леве коморе
- Хронично плућно срце је верификовано код 60% пацијената
- Одређена је гранична вредност NT-proBNP маркера која диференцијално дијагностички раздваја пацијенте са ХОБП-ом и придруженом систолном дисфункцијом леве коморе од пацијената без систолне дисфункције леве коморе.
- Гранична вредност је износила 1505 pg/ml.

**VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА** Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Резултати су, графички и табеларно, јасно и прегледно приказани. Тумачење резултата је студиозно и детаљно уз поређења са резултатима другим истраживања из ове области. Интерпретација резултата је стручна и у складу са подацима из најновије литературе. Закључци су адекватни, научно оправдани и логично произилазе из добијених резултата рада, што указује да кандидат добро познаје тематику дисертације.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања.

**IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE 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 у складу са образложењем које је кандидат доставио приликом пријаве теме и садржи све елементе који су значајни за овакав рад.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

На основу укупне оцене дисертације, комисија утврђује да је докторска дисертација др Сенке Милутинов урађена у складу са принципима савремених медицинских истраживања и да

садржи све битне елементе који су подељени у јасно дефинисаним поглављима, и да су у потпуности остварени постављени циљеви истраживања. Рад је написан разумљиво и концизно, а резултат је самосталног истраживања кандидата.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Дисертација др Сенке Милутинов оригинална је јер даје велике податке о ХОБП пацијентима леченим због погоршања односно егзацербације болести на овом подручју. Истовремено, увођење кардијалних биомаркера у процену тежине болести и интрахоспиталног морталитета значајно утиче на брзину и начин збрињавања ових болесника. Овим и оваквим тестовима значајно се штеди време у процени болесника који захтевају лечење у јединици интензивне или полуинтензивне неге.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Детаљним увидом Комисија није уочила недостатке који би, евентуално, утицали на резултате истраживања у току израде докторске дисертације.

**Х ПРЕДЛОГ:**

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана

**Полазећи од позитивне оцене докторске дисертације др Сенке Милутинов, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета и Сенату Универзитета у Новом Саду да одобри одбрану докторске дисертације под називом: „Кардијални биомаркери као предиктори тежине и исхода егзацербације хроничне опструктивне болести плућа“**

датум: 03.08.2015.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

---

**Проф др Илија Андријевић**, ванредни професор,  
председник комисије

---

**Проф др Иван Копитовић**, ванредовни професор

---

**Проф. др Зорица Лазић**, редован професор