

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj dana 01.12.2016. godine, broj 5940/08, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Odnos nalaza otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu i pojave neželjenih događaja na srcu i krvnim sudovima posle perkutane koronarne intervencije”

kandidata mr dr Dušana Avramovića, zaposlenog u Gradskom zavodu za javno zdravlje u Beogradu, kao lekar specijalista higijene. Mentor ove doktorske disertacije je Prof. dr Branko Beleslin, profesor na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Dimitra Kalimanovska Oštrić, Klinika za kardiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof.dr Ana Đorđević Dikić, Klinika za kardiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof.dr Miloje Tomašević, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Dušana Avramovi a napisana je na 112 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metod rada, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. Tekst disertacije je ilustrovan sa ukupno 16 grafikona, 32 tabele, 6 slika i 1 šemom. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak skra enica koriš enih u tekstu i obavezne priloge o autorskom pravu.

U **uvodu** su na precizan na in opisani zna aj kardiovaskularnih oboljenja, svrha perkutane koronarne intervencije sa ugradnjom stenta, zna aj agregacije trombocita, uloga antitrombocitne terapije, prevalencija i uсталost neželjenih doga aja na srcu i krvnim sudovima u periodu nakon ugradnje stenta kod odraslih pacijenata u Republici Srbiji i u drugim zemljama. Zatim je navedena definicija i opisan zna aj otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu, jedne od komponenti dvojne antitrombocitne terapije koja se neizostavno primenjuje kod pacijenata nakon perkutane koronarne intervencije. Pojava otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu je dalje na precizan i koncizan na in opisana kod pacijenata bez ili sa metaboli kim sindromom i/ili dijabetes melitusom tip 2.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani i obuhvataju ispitivanje uсталosti otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu kod pacijenata nakon ura ene perkutane koronarne intervencije sa ugradnjom jednog ili više stentova, kao i pore enje i ispitivanje povezanosti pojave otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu kod ispitanika grupisanih prema odsustvu ili prisustvu faktora rizika za bolesti srca i krvnih sudova koji su definisani postojanjem metaboli ki sindroma, sa ili bez tip 2 dijabetes melitusa.

U poglavlju **materijal i metod rada** navodi se tip istraživanja kao i da je istraživanje ra eno u Beogradu, na Klinici za kardiologiju, Klini kog centra Srbije u jasno navedenom vremenskom periodu. Sve procedure i metode istraživanja su standardne, odobrene od strane komisije za posle diplomsku nastavu Medicinskog fakulteta u Beogradu i sprovo ene su u skladu sa savremenim eti kim principima. Detaljno je prikazan na in prikupljanja podataka o

demografskim, antropometrijskim i kliničkim karakteristikama ispitanika, o aktuелnoj hroničnoj terapiji, obavljenoj perkutanoj koronarnoj intervenciji, kao i o primenjenoj dvoјnoj antitrombocitnoj terapiji. Јasno je empirijski obrazloženo i prikazano grupisanje ispitanika na tri grupe u odnosu na prisutnost faktora rizika za oboljenja srca i krvnih sudova, prema predefinisanim parametrima obuhvatajućim važećim međunarodno priznatim kriterijumima za metabolički sindrom i tip 2 dijabetes melitus. Precizno je opisan na in uzorkovanja krvi i analiza otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu. Detaljno je opisan na in statističke obrade podataka koji je adekvatan za ispitivanje postavljenih ciljeva u ovakvom tipu istraživanja.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su, i јasno, opisani i sistematično dokumentovani u 32 tabele i 16 grafikona svi dobijeni rezultati istraživanja. Prvo su prikazane osnovne karakteristike ispitanika pri uključivanju u istraživanje. Zatim su prikazani rezultati pojedinačnih parametara u odnosu na nalaz otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu, kao i pojavu neželjenih događaja tokom perioda praćenja.

Diskusija je napisana јasno i pregledno, a rezultati su detaljno i kritički analizirani i upoređivani sa najnovijim saznanjima u ovoj oblasti, uz prikaz relevantnih podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci јasno i sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata istraživanja i iz kojih se vidi da su ostvareni postavljeni ciljevi. Korištena **literatura** sadrži spisak od 115 referenci, među kojima su adekvatno zastupljene i najnovije reference u ovoj oblasti.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U ovom istraživanju je obuhvaćeno 90 odraslih ispitanika oba pola. Ukupna prevalenca otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu je bila 6.7%. Kod ispitanika sa metaboličkim sindromom otpornost na acetilsalicilnu kiselinu je zabeležena u 12.1%, kod ispitanika sa metaboličkim sindromom i tip 2 dijabetes melitusom 7.4%, dok je u kontrolnoj grupi, odnosno kod ispitanika bez prisutnog metaboličkog sindroma i bez tip 2 dijabetes melitusa zabeleženo 0.0% slučajeva otpornosti. Zabeleženo je postojanje statistički značajne razlike u prevalenci otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu između kontrolne grupe ispitanika i zbirne

grupe ispitanika sa prisutnim metaboli kim sindromom bez ili sa tip 2 dijabetes melitusom. Ukupna registrovana prevalenca otpornosti na klopidogrel je bila 37.8%. Pojava otpornosti na klopidogrel kod pacijenata sa metaboli kim sindromom je bila 42.4%, kod pacijenata sa metaboli kim sindromom i tip 2 dijabetes melitusom je bila 29.6%, a u kontrolnoj grupi 40.0%. Nije zabeležena statistički značajna razlika u prevalenci otpornosti na klopidogrel između u pramenih grupa ispitanika. Takođe, nije nađena značajna povezanost između otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu i otpornosti na klopidogrel. U rezultatima je statistički obrađeno i prikazan odnos svakog pojedinačnog parametra sa pojavom otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu. Abdominalna gojaznost, utvrđena kroz izmereni obim struka povezan u odnosu na referentnu vrednost, je bila jedini kardiovaskularni faktor rizika pojedinačno povezan sa pojavom otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu. Tokom perioda praćenja, revaskularizacija je nešto češće registrovana kod pacijenata sa metaboli kim sindromom i dijabetes melitusom tip 2, kao i kraće vreme preživljavanja bez značajnih kardiovaskularnih događaja, ali ovaj nalaz nije bio statistički značajno povezan sa nalazom otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati doktorske disertacije dr Dušana Avramovića, u diskusiji su na detaljan i kritički način upoređivani sa podacima iz domaćim i međunarodne stručne literature. Bez sumnje, klinička korist od primene acetilsalicilne kiseline potvrđena je u ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) studiji kod pacijenata nakon akutnog infarkta miokarda, čiji rezultati pokazuju značajno smanjenje ne-fatalnih reinfarkata i ne-fatalnih moždanih udara, bez porasta broja cerebralnih hemoragija ili krvarenja kod kojih je potrebna transfuzija. Poznato je da i u svetu i kod nas postoji visok udeo pacijenata sa prisutnim metaboli kim sindromom [Ostojić M., Milić N., Parapčić B. 2008].

Pozitivan nalaz otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu, odnosno prisustvo nesmanjene reaktivnosti trombocita nakon uspešno izvršene perkutane koronarne intervencije sa implantacijom najmanje jednog stenta i primene odgovarajuće antitrombotične terapije, procenjen metodom merenja impedance u uzorku kompletne venske krvi statistički se češće

beleži u pacijenata sa koronarnom boleš u srca kod kojih je ujedno prisutan metaboli ki sindrom ili udruženi metaboli ki sindrom i dijabetes melitus tip 2. Ovakav rezultat je u skladu sa istraživanjima drugih autora [Murasaki KM, Omori H, Sato K et al. 2006], koji navode da kod pacijenata sa oboljenjem koronarnih krvnih sudova srca, postojanje metaboli kog sindroma utiče na povećanu biosintezu tromboksana i posledično povećanu reaktivnost trombocita, odnosno povećanu sklonost ka agregaciji.

Pozitivan nalaz otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu, odnosno nesmanjene reaktivnosti trombocita nakon primene odgovarajuće antitrombocitne terapije, procenjen metodom merenja impedance u uzorku kompletne venske krvi nije povezan sa naknadnom pojavom neželjenih kardiovaskularnih događaja u pacijenata sa koronarnom boleš u srca kojima je uspešno izvršena perkutana koronarna intervencija sa implantacijom najmanje jednog stenta. U skladu sa radovima drugih autora koji navode da sa trenutno raspoloživom metodologijom, procena agregacije trombocita nakon primene preparata acetilsalicilne kiseline, nije parametar koji sa visokim stepenom sigurnosti može biti povezan sa kliničkim ishodom kod bolesnika sa oboljenjem srca i krvnih sudova.[Kojuri J, Mahmood Y, Sabegh BZ, et al.2010]

Od pojedinačnih faktora rizika koji su povezani sa metaboličkim sindromom sa ili bez prisustva dijabetes melitusa tip 2, obim struka kao pokazatelj abdominalne gojaznosti statistički značajno se javlja kod pacijenata sa pozitivnim nalazom otpornosti na ASK, odnosno nesmanjene reaktivnosti trombocita nakon primene odgovarajuće antitrombocitne terapije (acetilsalicilna kiselina), procenjen metodom merenja impedance u uzorku kompletne venske krvi.

Ovaj rezultat disertacije dodatno ide u prilog rezultatima autora sa klinike Mayo, koji su, kroz vrednost odnosa obima struka prema obimu kukova pokazali da je kod pacijenata sa koronarnom arterijskom boleš u srca „centralna gojaznost“ povezana sa povećanim mortalitetom [Coutinho T., Goel K., de Sá DC. 2013], kao i sa drugim autorima koji su istraživali značaj pojedinačnih inzulina (gojaznost) u okviru metaboličkog sindroma i dijabetes melitusa.[Cameron A. 2010]

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Dušan Avramović, Vladan Kovačević, Nataša Milić, Arsen Ristić, Miodrag Ostojić, Branko Beleslin. (2016) **Prevalence of high on-treatment platelet reactivity in patients after percutaneous coronary intervention. Hellenic Journal of Cardiology 57:4, 282-285.**

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Odnos nalaza otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu i pojave neželjenih događaja na srcu i krvnim sudovima posle perkutane koronarne intervencije**” dr Dušana Avramovića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju pojave otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu i njene povezanosti sa određenim faktorima rizika za bolesti srca i krvnih sudova. Rezultati ove disertacije, govore u prilog postojanju značajne povezanosti nalaza otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu i određenih faktora rizika kod pacijenata nakon primenjene perkutane koronarne intervencije sa ugradnjom stenta.

Ovo se pre svega odnosi na osobe sa oboljenjem koronarnih krvnih sudova srca kod kojih je prisutna abdominalna gojaznost, definisana povećanim obimom struka, kao i prisutnog i kod pacijenata sa metaboličkim sindromom i kod pacijenata sa metaboličkim sindromom istovremeno obolelih od dijabetes melitusa tip 2. U ovoj disertaciji, nalaz postojanja otpornosti na acetilsalicilnu kiselinu predstavlja obeležje pacijenata sa visokim rizikom za oboljenja srca i krvnih sudova.

Primena saznanja baziranih na rezultatima ove doktorske disertacije može imati velike i značajne kliničke implikacije na adekvatno lečenje i doziranje acetilsalicilne kiseline kod pacijenata posle perkutane koronarne intervencije, u cilju povećanja efikasnosti savremene antitrombotične terapije.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata u oblasti istraživanja faktora rizika za kardiovaskularne bolesti, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Dušana Avramovi a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 13.12.2016.godine

lanovi Komisije:

Prof. dr Dimitra Kalimanovska Oštri

Prof. dr Ana or evi Diki

Prof. dr Miloje Tomaševi

Mentor:

Prof. dr Branko Beleslin
