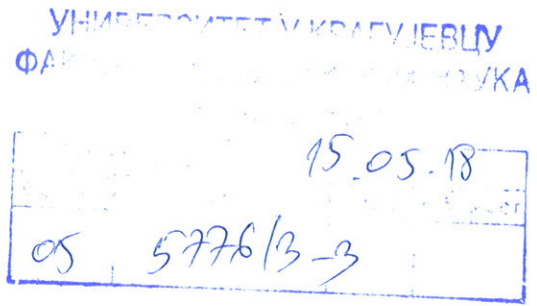


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О  
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 04.04.2018. године, одлуком бр. IV-03-247/26 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије“ кандидата Радета Милића, у следећем саставу:

1. Проф. др Зорица Лазић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. Проф. др Слободан Обрадовић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. Проф. др Иван Чекеревац, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Радета Милића и подноси Наставно-научном већу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### 2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Радета Милића под насловом „Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије“ урађена под менторством проф. др Марине Петровић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, представља оригиналну студију која се бавила испитивањем значаја серумских биомаркера у процени исхода код оболелих од акутне плућне тромбоемболије.

## 2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „CoBSON“ помоћу следећих кључних речи: биомаркери, акутна плућна тромбоемболија, нежељени исходи нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Радета Милића под називом „Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије“ представља резултат оригиналног научног рада.

Плућна тромбоемболија (ПТЕ) представља велики глобални проблем и по учесталости је трећи ентитет међу кардиоваскуларним обољењима, после исхемијске болести срца и можданог удара. ПТЕ заједно са дубоком венском тромбозом (ДВТ) чини венски тромбоемболизам (ВТЕ). ПТЕ може бити смртоносна у акутној фази или довести до хроничне тромбоемболијске плућне хипертензије. Укупно гледано, ПТЕ је главни узрок морталитета, морбидитета и хоспитализација у Европи. Како је процењено на бази епидемиолошког модела, преко 370.000 смрти било је повезано са ВТЕ у 6 земаља Европске уније (са укупном популацијом 454,4 милиона) у 2004. години. Од тога, 34% случајева се презентовало као изненадна, фатална ПТЕ, а 59% је умрло као резултат недијагностиковане ПТЕ; само 7% рано умрлих су били коректно дијагностиковани пре смрти.

Концепт стратификације пацијената са акутном ПТЕ према ризику од раног морталитета чини основу актуелних смерница за дијагностику и лечење ове болести. Недостатак оваквог приступа је у томе што алгоритми за процену ризика од раног морталитета и избор оптималне терапије акутне ПТЕ не узимају у обзир ризик од великих крварења (ВК), која такође доприносе укупном морталитету.

У процени ризика од раног морталитета ПТЕ користе се разни серумски биомаркери, међу којима су најпознатији кардијални тропонин и натриуретски пептиди, који су валидирани и имплементирани у смернице за дијагностиковање и лечење ове болести, али пре свега у погледу раног морталитета, док њихов прогностички значај за велика крварења није познат. Улога параметара крвне слике, инфламаторних и хемостазних биомаркера у процени исхода акутне ПТЕ, посебно великих крварења није до краја расветљена.

Место и улога антикоагулантне и тромболитичке терапије у акутној ПТЕ су добро дефинисани, осим у групи пацијената са средњим високим ризиком, где још увек постоје контроверзе око тога који пацијенти су кандидати за тромболитичку терапију.

У овој студији најбољи предиктори 30-дневног морталитета код пацијената са акутном ПТЕ, у униваријантној анализи, били су мождани натриуретски пептид (енг. Brain Natriuretic Peptide-BNP), потом D-димер, C-реактивни протеин (CRP), апсолутни број леукоцита и тропонин Т. У погледу 6-месечног морталитета, у униваријантној анализи, најбољу предиктивну вредност показали су BNP, CRP, тропонин Т и D-димер.

У погледу великих крварења статистички значајну предиктивну вредност у униваријантној анализи показали су вредност хемоглобина на пријему и минимална вредност током хоспитализације. Такође, као добар предиктор великих крварења показао се апсолутни број лимфоцита, а CRP и неутрофилно-лимфоцитни однос (НЛО) показали су тенденцију ка значајности. За предикцију укупног нежељеног клиничког исхода (УНКИ), који су чинили смртни исходи у току 30 дана и велика крварења, девет испитиваних биомаркера је показало предиктивну вредност у униваријантној анализи: BNP, минимална вредност хемоглобина током хоспитализације, CRP, апсолутни број неутрофила, апсолутни број леукоцита, вредност хемоглобина на пријему, D-димер, тропонин Т и НЛО. Дакле, резултати ове студије су потврдили предиктивни значај већ

валидираних биомаркера (BNP и тропонин) у предикцији раног морталитета код ПТЕ, али и доказали њихов значај за предикцију 6-месечног морталитета. Такође, показан је предиктивни значај инфламаторних биомаркера у погледу морталитета, како раног, тако и касног, као и за УНКИ, те предиктивни значај хемоглобина и апсолутног броја лимфоцита за појаву великих крварења.

### 2.3. Преглед остварених резултата кандидата у одређеној научној области

#### А. Кратка биографија кандидата

Кандидат др Раде Милић је рођен у Лозници 08.02.1975. године. Основну и средњу медицинску школу завршио је у Шапцу са одличним успехом. Дипломирао је на Медицинском факултету у Београду 2001. године са просечном оценом 9,03, чиме је стекао стручни назив доктора медицине. Школу резервних официра санитетске службе Војномедицинске академије завршио је 2002. године. Након приправничког стажа на Војномедицинској академији 2002/2003. године, постављен је на место Управника гарнизонске амбуланте у Шапцу, где је радио до 2006. године. Специјализацију из пнеумофтизиологије завршио је на Војномедицинској академији у Београду у периоду 2006-2010. година, а специјалистички испит је положио са одличном оценом. Од тада је заполен као лекар специјалиста у Војномедицинској академији, од 2011. године је на дужности Начелника кабинета за плућне болести Специјалистичке поликлинике. Субспецијализацију из пулмологије завршио је 2016. године, са одличном оценом на субспецијалистичком испиту. Докторске академске студија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 2011. године, а усмени докторски испит је положио 2014. године са оценом 10 (десет). Од 2013. године учествује у настави на Медицинском факултету ВМА Универзитета одбране у Београди, најпре као сарадник у настави, а од 2014. године као асистент на предметима Интерна медицина, Интерна пропедевтика, Увод у клинички рад и Ургентна стања.

Др Раде Милић се активно бави научно-истраживачким радом. Аутор је и коаутор 30 радова, од тога 7 на „sci“ листи.

Учесник је већег броја клиничких студија из пулмологије и торакалне онкологије. Поседује лиценцу Лекарске коморе Србије и сертификат добре клиничке праксе (NIDA Clinical Trials Network).

Учествовао је на више домаћих и страних акредитованих симпозијума и конгреса, са постер презентацијама и као предавач по позиву. Говори енглески језик, служи се француским. Ожењен је, отац три ћерке.

Тема докторске дисертације под називом “Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије”, представља резултат оригиналног научног рада, прихваћена је 2017. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу.

#### Б. Списак објављених радова (пронисани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. Milić R, Džudović B, Subotić B, Obradović S, Soldatović I, Petrović M. The significance of C-reactive protein for the prediction of net-adverse clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Vojnosanitetski pregled*. 2018; doi: 10.2298/VSP171213037M **M23**
2. Novković D, Cvetković G, Aćimović S, Milić R, Šarac S, Urošević R. Using respiratory polygraphy in diagnosing obstructive sleep apnea - our experiences. *Vojnosanitetski pregled*, 2018 doi: 10.2298/VSP170504015N **M23**

3. Šarac S, Milić R, Vasiljević M, Šarac M. Quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(7): 625–632. **M23**

#### 2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном. Докторска дисертација др Радета Милића написана је на 153 стране и садржи следећа поглавља: увод, циљеве истраживања, материјал и методе, резултате, дискусију, закључак и литературу.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, детаљно објаснио карактеристике плућне тромбоемболије, дијагностичке, прогностичке и терапијске поступке.

Након јасно дефинисаних циљева истраживања и хипотеза студије, који се поклапају са онима одобреном приликом пријаве тезе, кандидат је детаљно описао методологију извођења истраживања. Материјал и методе рада су детаљно и прецизно написани и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Истраживање је дизајнирано као клиничка, опсервациона, ретроспективно-проспективна аналитичка студија, а обухватило је 219 испитаника лечених због акутне ПТЕ. Ово поглавље је реализовано кроз следеће делове: 1) селекција испитаника, у оквиру кога је детаљно описана студијска популација, укључујући и искључујући критеријуми; 2) варијабле које су одређиване, у оквиру кога је детаљно објашњено на који начин и у ком временском периоду су одређивани испитивани параметри (демографски, клинички, електро и ехокардиографски, скенерски, лабораторијски, прогностички).

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 36) и графиконима (укупно 23). Укупан нежељени клинички исход је забележен код 47 (21,5%) испитаника и то велико крварење у 27 случајева (12,3%), смртни исход унутар 30 дана од пријема у 22 случаја (10%) и смртни исход унутар 6 месеци код 28 испитаника (12,8%). У резултатима је најпре анализиран утицај клиничких и демографских фактора на нежељене исходе (пол, животна доб, пушачке навике, присуство коморбидитета, прогностички скорови). Потом је униваријантном анализом утврђен предиктивни значај биомаркера за нежељене исходе. Биомаркери су, такође, подвргнути мултиваријантној регресионој анализи, прилагођавањем за варијабле које би, такође, могле имати утицај на нежељене исходе (збуњујуће варијабле). На основу тога утврђено је који биомаркери су независни предиктори појединих нежељених исхода. На крају су анализирани примењени модалитети лечења. Примена тромболитичке/ антикоагулантне терапије није утицала на стопу смртог исхода, док је стопа великих крварења и УНКИ била виша у групи испитаника који су примали тромболитичку терапију.

У дискусији су анализирани добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су врло детаљно дискутовани, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих, па и опречних података о значају биомаркера у процени исхода акутне ПТЕ. При томе су наведени ставови из најзначајнијих оригиналних и ревијских научних радова поменуто области.

Након сумирања резултата и закључака студије, кандидат је прецизно навео све референце коришћене у припреми и реализацији дисертације.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Радета Милића под насловом „Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије“, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Стопа 30-дневног морталитета у студијској популацији је била 10%, 6-месечног морталитета 12,8%, великих крварења 12,3% и УНКИ 21,5%.
2. Стопа хроничне тромбоемболијске плућне хипертензије у студијској популацији је била 6,6%, а рекурентних ПТЕ 2,7%.
3. Утврђена је статистички значајна повезаност животне доби испитаника са 30-дневним, 6-месечним морталитетом и УНКИ.
4. Утврђена је статистички значајна повезаност присуства коронарне болести и 6-месечног морталитета, као и дијабетес мелитуса, артеријске хипертензије или ранијег цереброваскуларног инсулта са 30-дневним, 6-месечним морталитетом и УНКИ.
5. Утврђена је статистички значајна повезаност sPESI скорa и ризика (ESC модел) са 30-дневним, 6-месечним морталитетом и УНКИ.
6. За следеће биомаркере утврђена је статистички значајна повезаност са 30-дневним морталитетом: BNP, D-димер, CRP, тропонин Т, апсолутни број леукоцита. Као независни предиктори показали су се BNP, CRP и D-димер.
7. За следеће биомаркере утврђена је статистички значајна повезаност са 6-месечним морталитетом: BNP, CRP, тропонин Т и D-димер. Као независни предиктори показали су се BNP и CRP.
8. За следеће биомаркере утврђена је статистички значајна повезаност са великим крварењима: вредност хемоглобина на пријему, минимална вредност хемоглобина током хоспитализације, апсолутни број лимфоцита, НЛЮ. Као независни предиктори показали су се вредност хемоглобина на пријему, минимална вредност хемоглобина током хоспитализације и НЛЮ.
9. За следеће биомаркере утврђена је статистички значајна повезаност са УНКИ: тропонин Т, CRP, BNP, D-димер, укупан број леукоцита, апсолутни број неутрофила, НЛЮ, вредност хемоглобина на пријему и минимална вредност. Као независни предиктори УНКИ показали су се: CRP, BNP, леукоцити, неутрофили, НЛЮ, вредности хемоглобина на пријему и минимална вредност током хоспитализације.
10. Примењени модалитет лечења није значајно утицао на стопу 30-дневног и 6-месечног морталитета. Стопа великих крварења и УНКИ је била статистички значајно виша код примене тромболитичких протокола у односу на испитанике који нису примили тромболизу.

## 2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Вредности појединих биомаркера биле су статистички значајно више у групи пацијената са нежељеним исходима. Сви испитивани биомаркери су јефтине и широко доступне у рутинској клиничкој пракси, те се могу користити као прогностички фактори у процени исхода акутне ПТЕ, као и у бољој селекцији терапијског модалитета који ће се применити, у зависности од процењеног ризика за смртни исход и велико крварење. На основу добијених резултата могу се наставити даља истраживања, на већим популацијама испитаника, уз одређивање граничних вредности појединих тестова, сензитивности, специфичности, позитивне и негативне предиктивне вредности, њихова валидација и имплементација у скорове за процену ризика за крварење код пацијената који се лече због акутне ПТЕ. Осим тога, бољом проценом ризика код

оболелих би се могле постићи значајне уштеде у смислу смањења броја хоспитализације и болничких дана, а без повећања ризика за нежељене исходе.

## 2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су у међународном часопису, категорије M23 са импакт фактором 0.367.

1. **Milić R**, Džudović B, Subotić B, Obradović S, Soldatović I, Petrović M. The significance of C-reactive protein for the prediction of net-adverse clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Vojnosanitetski pregled*. 2018; doi: 10.2298/VSP171213037M **M23**



## ЗАКЉУЧАК

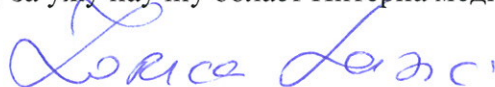
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Радета Милића под насловом “Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије“ на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно осмишљеној методологији и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне, недовољно проучаване и третиране проблематике.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Радета Милића, урађена под менторством проф. др Марине Петровић, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за разумевање значаја биомаркера у процени исхода акутне ПТЕ.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом “Значај биомаркера у процени исхода акутне плућне тромбоемболије“ кандидата др Радета Милића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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



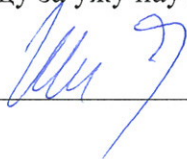
---

Проф. др Слободан Обрадовић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



---

Проф. др Иван Чекеревац, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



---

Крагујевац, 12.04.2018.