

MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U NIŠU
Nastavno-naučnom veću; Odboru za doktorske disertacije

Predmet:

Izveštaj komisije o izrađenoj doktorskoj disertaciji kandidata Zorana Damnjanovića

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu br. 10-3388-3 od 26.05.2020. godine prihvaćen je izveštaj mentora prof dr Milana Jovanovića o izrađenoj doktorskoj disertaciji mr dr Zorana Damnjanovića pod odobrenim naslovom :

Povezanost klimatskih i trombogenih faktora rizika u patogenezi tromboze dubokih vena donjih ekstremiteta.

Imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

1. Prof. dr Dragan Milić, predsednik
 2. Prof. dr Milan Jovanović, mentor i član
 3. Potpukovnik doc. dr Momir Šarac, član sa Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu
- Nakon detaljnog pregleda doktorske disertacije komisija donosi sledeći

IZVEŠTAJ

I. Opšti podaci

Tema za odbranu doktorske disertacije mr dr Zorana Damnjanovića je odbrena odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu od 14. 12. 2012. godine. Doktorant mr dr Zoran damnjanović obavio je svoje istraživanje u Klinici za vaskularnu hirurgiju, Institutu za radiologiju i Centru za medicinsku biohemiju, Kliničkog centra u Nišu, Republika Srbija, od 01.01.2013. godine do 31.12.2014. godine.

II. Odnos izradene doktorske disertacije prema prijavljenoj i odobrenoj temi

Doktorska teza „Povezanost klimatskih i trombogenih faktora rizika u patogenezi tromboze dubokih vena donjih ekstremiteta“ predstavlja originalan i samostalan naučno istraživački rad iz oblasti vaskularne hirurgije. Naslov doktorske disertacije je u potpunosti saglasan sa sadržajem sprovedenog istraživanja. Ciljevi i metodologija su ostali nepromenjeni tokom celog toka istraživanja.

III. Tehnički opis disertacije

Doktorska disertacija je napisana na 99 strana i sastoji se iz 8 poglavlja: uvod, teoretske osnove istraživanja, ciljevi istraživanja i hipoteze, pacijenti i metode istraživanja, rezultati istraživanja, diskusija, zaključci i literatura. Pored toga sadrži i dva priloga, biografiju autora i rezultate naučnoistraživačkog rada sa izabranim publikacijama. Disertacija sadrži 43 tabela, 9 grafikona 2 slike i 5 priloga.

IV. Sadržajna struktura doktorske disertacije

Kroz pregled aktuelnih podataka iz savremene literature, u **uvodnom delu** delu rada elaborirani su klimatski faktori i kompleksan način njihove povezanosti sa ljudskim zdravljem. Takođe, predstavljen je značaj poznavanja međusobne povezanosti klimatskih i trombogenih faktora rizika u patogenezi tromboze dubokih vena (TDV) donjih ekstremiteta.

U poglavlju **teoretske osnove istraživanja** dat je sažet i precizan pregled epidemiologije, patogeneze, kliničke slike i dijagnostike TDV. Detaljno su razmotreni klimatski i trombogeni faktori rizika i njihov uticaj na patogenezu TDV.

Nakon analize rezultata sprovedenih istraživanja u poglavlju **ciljevi istraživanja i hipoteze** postavljena je radna hipoteza kojom se pretpostavlja da postoji povezanost učestalosti TDV donjih ekstremiteta, lokacije tromba, životnog doba pacijenata i pojedinih faktora rizika sa godišnjim dobima. Takođe je pretpostavljena povezanost promena temperature i atmosferskog pritiska sa incidencom TDV donjih ekstremiteta, lokacijom tromba, životnim dobom pacijenta i trombogenim faktorima rizika.

Polazeći od pretpostavke da postoji povezanost klimatskih faktora i faktora rizika sa incidencom i lokalizacijom tromba kod pacijenata sa TDV nogu, ovo prospektivno istraživanje imalo je za cilj da utvrdi:

1. Povezanost godišnjih doba sa incidencom i lokacijom tromba
2. Povezanost promena temperature i atmosferskog pritiska sa incidencom i lokacijom tromba
3. Povezanost godišnjih doba i faktora rizika sa incidencom i lokacijom tromba
4. Povezanost promene temperature, atmosferskog pritiska i faktora rizika sa incidencom i lokacijom tromba
5. Cirkadijalni ritam pojave tromboze dubokih vena nogu

Nakon dobijanja saglasnosti etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu 2012. godine, rešenje broj 01-10204-2, prospektivnim kliničkim ispitivanjem obuhvaćeni su svi uzastopni pacijenti hospitalno ili ambulantno lečeni u Klinici za vaskularnu hirurgiju Kliničkog centra u Nišu, počev od 01. januara 2013. do 31. decembra 2014. godine, kod kojih je otkrivena TDV donjih ekstremiteta.

U poglavlju **pacijenti i metode istraživanja** detaljno su opisani metodološki postupci korišćeni pri pisanju disertacije. Pacijenti sa dijagnostikovanom TDV donjih ekstremiteta podeljeni su u podgrupe u odnosu na pol, starost i lokaciju tromba.

U odnosu na starost pacijenti su podeljeni u dve grupe: grupa pacijenata starosti do 60 godina i grupa pacijenata starijih od 60 godina, uključujući i pacijente sa 60 godina.

Na osnovu lokacije tromba, pacijenti sa TDV su podeljeni u dve grupe: grupa pacijenata sa TDV ispod kolena (distalna TDV) i grupa pacijenata sa TDV iznad kolena (proksimalna TDV).

Prema dobu dana kada su se javile prve tegobe, pacijenati sa dijagnostikovanom TDV donjih ekstremiteta podeljeni su u tri grupe: grupa 1 - pacijenti kod kojih su se prvi simptomi javili od 08h do 15h 59min; grupa 2 - pacijenti kod kojih su se prvi simptomi javili od 16h do 23h 59 min i grupa 3 - pacijenti kod kojih su se prvi simptomi javili od 00h do 07h 59 min.

Dijagnoza TDV donjih ekstremiteta postavljena je na osnovu anamneze, kliničkog pregleda, laboratorijskog ispitivanja, D-dimer testa i venskog ultrazvuka.

Ekskluzioni kriterijumi istraživanja bili su: predhodni operativni zahvati, trudnoća, opšte i lokalne traume, imobilizacija, mirovanje, oduzetost ekstremiteta, primena koncentrovanih i fleboiritirajućih lekova intravenskim putem, primena hemostatskih agenasa, korišćenje oralnih kontraceptiva, sepsa, postavljen transvenski pejsmejker, postavljen centralni venski kateter, pacijenti na intenzivnoj nezi, kolitis, pneumonija. Iz studije su isključeni svi pacijenti koji ispunjavaju jedan ili više ekskluzionih kriterijuma.

Pacijenti sa TDV donjih ekstremiteta koji su menjali mesto boravka u predhodnih 7 dana pre pojave simptomatologije i postavljanja dijagnoze takođe nisu uključivani u istraživanje. U istraživanje su uključivani samo pacijenti sa teritorije Nišavskog okruga.

Cirkardijalni ritam TDV donjih ekstremiteta utvrđivan je u odnosu na vreme pojave prvih simptoma TDV.

Analizirana je povezanost klimatskih faktora sa sledećim trombogenim faktorima rizika: starost, srčana oboljenja, gojaznost, šećerna bolest, malignitet i prisustvo proširenih vena donjih ekstremiteta.

Poređenje kontinuiranih numeričkih vrednosti između grupa ispitanika po vremenu nastupanja TDV, kao i po godišnjim dobima vršeno je jednostranom analizom varijanse (One-Way ANOVA) i naknadnim Tukijevim testom (Tukey post hoc test). Za poređenje učestalosti pojedinih kategorija opisnih obeležja korišćen je Hi kvadrat test.

Procena uticaja spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska na pojavu TDV vršena je regresionom analizom i to primenom negativnih binomnih regresionih modela, kako bi se što bolje kontrolisao veliki broj dana vremenske serije u kojima nije bilo pojave TDV. Procena uticaja je vršena po polu, dobnim grupama (mlađi od 60 godina i stariji od 60 godina, uključujući i pacijente starosti od 60 godina) i po lokalizaciji TDV (iznad i ispod kolena). Analizirani su efekti vrednosti temperature i atmosferskog pritiska izmerenih na sam dan nastupanja neželjenih događaja, kao i u danima koji su im tri i sedam dana predhodili, odnosno vrednosti iz perioda delovanja Lag 0, Lag 3 i Lag 7. Pored vrednosti temperature i pritiska za pojedinačne dane, analizirani su i efekti prosečnih vrednosti ovih faktora za nekoliko dana, odnosno distribuirani periodi odloženog dejstva Lag 0-3 (prosečna vrednost na dan nastupanja TDV i tri dana koji su predhodili) i Lag 0-7 (prosečna vrednost na dan nastupanja TDV i 7 dana koji su predhodili). Negativni binomni regresioni modeli su sadržavali broj TDV po dobnim grupama, polu i lokalizaciji kao zavisno promenljive i vrednosti temperature i pritiska po periodima odloženog delovanja kao nezavisno promenljive. Izračunavane su vrednosti odnosa verovatnoća (Odds Ratio – OR) i njihovi 95% intervali poverenja za nastupanje i nenastupanje TDV. Pri tumačenju rezultata jednostavna formula: $100 \cdot (OR - 1)$, nam pokazuje za koliko procenata se menja rizik incidence TDV usled povišenja temperature za 1 °C, odnosno usled povišenja atmosferskog pritiska za 1 mBar.

Sve analize su sprovedene korišćenjem R računarskog jezika i okruženja za statistička izračunavanja, u verziji 2.12.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). *P* vrednost manja od 0,05 je podrazumevana kao statistički značajna u svim analizama.

Prosečne dnevne vrednosti temperature i atmosferskog pritiska za dan nastanka TDV dobijane su od meterološkog zavoda Srbije.

U poglavlju **rezultati istraživanja**, detaljno i pregledno su prezentovani rezultati istraživanja tabelarno i grafički. Studijom je obuhvaćeno 153 bolesnika sa dijagnostikovanom TDV donjih ekstremiteta, lečenih u Klinici za vaskularnu hirurgiju Kliničkog centra u Nišu, u periodu od 01. januara 2013. do 31. decembra 2014. godine..

Od ispitivanog broja bolesnika, 51,6% je bilo muškog, a 48,4% ženskog pola. Prosečna starost bolesnika bila je $60,81 \pm 15,52$ godina, pri čemu su pacijenti stariji od 60 godina bili brojniji (61,4%) od pacijenata mlađih od 60 godina (38,6%). Lokalizacija TDV donjih ekstremiteta iznad kolena bila je zastupljenija (72,5%) od lokalizacije ispod kolena (27,5%).

Najveći broj bolesnika sa TDV donjih ekstremiteta imao je proširene vene kao faktor rizika (43,8%), skoro svaki četvrti šećernu bolest (26,1%), dok je malignitet kao faktor rizika bio najmanje zastupljen (20,9%). Idiopatska TDV donjih ekstremiteta dijagnostikovana je u 25,5% slučajeva. U ispitivanoj grupi pacijenata sa TDV donjih ekstremiteta, većina laboratorijskih parametara bila je u referentnim vrednostima, osim vrednosti glikemije, uree, triglicerida, CRP-a, leukocita i neutrofila koje su bile povišene. Vrednosti inflamatornih i hematoloških parametara nisu se značajno razlikovale u odnosu na godišnja doba nastupanja

TDV, osim vrednosti kreatinina koje su bile značajno veće kod pacijenata sa TDV nastalom u proleće nego kod onih kod kojih se javila zimi i nivoa LDL holesterola koji je bio značajno veći kod pacijenata tokom zime nego tokom jeseni.

Distribucija incidence TDV između vremenskih grupa nastanka TDV statistički se značajno razlikovala pri čemu je najveći broj slučajeva TDV nastupio je u vremenu od 8h do 15h 59min (53,2%), dok je najmanji broj slučajeva nastupio u vremenu od 00h do 7h 59min (12,4%). Nije potvrđena statistički značajna povezanost između pola, životnog doba i lokalizacije sa vremenom javljanja TDV donjih ekstremiteta. Distribucija incidence TDV između pojedinih dana u nedelji nije se statistički značajno razlikovala.

Istraživanje pokazuje da je najveći broj slučajeva TDV donjih ekstremiteta nastupio u toku jeseni (27,5%) i zime (26,8%), a najmanji u toku leta (20,3%), pri čemu se incidenca pacijenata između pojedinih godišnjih doba nije statistički značajno razlikovala. Godišnja doba nisu statistički značajno povezana sa polom, starošću i lokalizacijom TDV ispitivanih pacijenata. Odsustvo povezanosti godišnjih doba sa polom, starošću i lokalizacijom TDV donjih ekstremiteta u grupi pacijenata sa proširenim venama, šećernom bolešću, malignitetom i gojaznošću. U grupi pacijenata sa srčanim oboljenjima, povezanost godišnjih doba sa starošću pacijenta i lokalizacijom TDV donjih ekstremiteta nije postojala, dok je povezanost između polne distribucije pacijenata i godišnjih doba bila značajna. U toku proleća i jeseni TDV je češće nastajala kod žena, dok je tokom leta i zime TDV zastupljenija kod muškaraca.

Povećanje spoljašnje temperature u grupi pacijenata životne dobi mlađe od 60 godina bilo je povezano sa značajnim umanjnjem rizika za nastanak TDV donjih ekstremiteta posmatrano u celosti i kod lokaliteta iznad kolena. U grupi pacijenata starijih od 60 godina, porast spoljašnje temperature nije bila značajno povezana sa promenom rizika za nastanak TDV. Porast spoljašnje temperature kod žena bio je povezan sa umanjnjem rizika TDV posmatrano u celini i kod lokaliteta iznad kolena.

Porast spoljašnje temperature u svim ispitivanim periodima nije bio značajno povezana sa rizikom nastanka idiopatske TDV u odnosu na lokalitet tromboze, životno doba i pol pacijenata. Takođe promena spoljašnje temperature nije bila povezana sa TDV ispod kolena bez obzira na faktor rizika koji je bio prisutan kod pacijenata. U grupi pacijenata starijih od 60 godina porast spoljašnje temperature umanjivao je rizik nastanka TDV iznad kolena u grupi pacijenata sa malignitetom i gojaznošću. Porast temperature u grupi pacijenata mlađih od 60 godina bio je povezan sa umanjnjem rizika za nastanak TDV iznad kolena u grupi pacijenata sa proširenim venama, šećernom bolešću i gojaznošću. Kod muškaraca konstatovano je umanjnje rizika nastanka TDV u celosti i kod lokaliteta iznad kolena u grupi pacijenata sa proširenim venama, dok je kod žena postojalo umanjnje rizika za nastanak TDV iznad kolena u grupi pacijenata sa srčanim oboljenjima, šećernom bolešću i malignitetom, usled porasta spoljašnje temperature.

Povećanje atmosferskog pritiska povećavalo je rizik za nastanak TDV donjih ekstremiteta u grupi pacijenata životne dobi mlađe od 60 godina posmatrano u celini i kod lokaliteta ispod kolena. Kod pacijenata starijih od 60 godina, porast atmosferskog pritiska nije bio značajno povezan sa incidencom TDV donjih ekstremiteta. Porast atmosferskog pritiska bio je povezan sa povećanjem rizika za nastanak TDV ispod kolena u oba pola.

Porast atmosferskog pritiska bio je povezan sa povećanjem rizika za nastanak TDV ispod kolena i umanjnje lokaliteta iznad kolena u grupi pacijenata sa idiopatskom TDV donjih ekstremiteta. Promena atmosferskog pritiska bila je povezana sa TDV iznad i ispod kolena u grupi pacijenata sa proširenim venama, srčanim oboljenjima i šećernom bolešću samo sa lokalitetom ispod kolena, dok je u grupi pacijenata sa malignitetom i gojaznošću postojao uticaj samo na lokalitet iznad kolena.

U grupi pacijenata starijih od 60 godina porast atmosferskog pritiska povećavao je rizik nastanka TDV iznad kolena u grupi pacijenata sa malignitetom i ispod kolena u grupi

pacijenata sa srčanim oboljenjima. Porast atmosferskog pritiska u grupi pacijenata mlađih od 60 godina bio je povezan sa povećanjem rizika za nastanak TDV i to: grupi pacijenata sa proširenim venama u celosti, lokaliteta iznad kolena kod gojaznih pacijenata i ispod kolena kod pacijenata sa srčanim oboljenjima.

Kod muškaraca, usled porasta atmosferskog pritiska, konstatovano je povećanje rizika nastanka TDV, i to kod pacijenata sa proširenim venama u celosti, lokaliteta iznad kolena kod pacijenata sa malignitetom i ispod kolena kod pacijenata sa srčanim oboljenjima. Kod pacijentkinja, konstatuje se porast rizika TDV ispod kolena u grupi pacijenata sa proširenim venama i šećernom bolešću usled porasta atmosferskog pritiska.

Diskusija je obuhvatila objašnjenje dobijenih rezultata i njihovo upoređivanje sa podacima iz literature, kao i povezanost dobijenih rezultata sa postavljenom hipotezom i ciljevima istraživanja.

Zaključci su proistekli iz rezultata rada i otvaraju nove perspektive za nastavak daljih istraživanja na ovom polju. U sklopu 6 jasno formulisanih i konciznih zaključaka data su sledeća autorova zapažanja: period dana značajno je povezan sa incidencom TDV donjih ekstremiteta, pri čemu se najveći broj slučajeva manifestuje u vremenu od 8h do 15h 59min, bez povezanosti sa polom, prosečnom starošću i lokalizacijom TDV; dan u nedelji nije značajno povezan sa incidencom TDV donjih ekstremiteta, pri čemu se najveći broj slučajeva manifestovan četvrtkom a najmanji subotom; godišnja doba nisu značajno povezana sa incidencom, polom, starošću i lokalizacijom TDV donjih ekstremiteta bez obzira na prisutnost trombogenih faktora rizika, osim kod srčanih bolesnika gde se konstatuje povezanost sa polom; vrednosti inflamatornih i hematoloških parametara značajno se ne razlikuju u odnosu na godišnja doba nastupanja TDV, osim vrednosti kreatinina koje su bile značajno veće kod pacijenata sa TDV nastalom u proleće nego kod onih kod kojih se javila zimi i nivoa LDL holesterola koji je bio značajno veći kod pacijenata tokom zime nego tokom jeseni; porast spoljašnje temperature u svim ispitivanim periodima nije značajno povezan sa rizikom nastanka idiopatske TDV i lokalitetom ispod kolena; efekat porasta temperature i atmosferskog pritiska na incidencu i lokalitet TDV zavistan od demografskih karakteristika pacijenata i prisutnih trombogenih faktora rizika.

Literatura ima 235 navoda, uglavnom novijeg datuma, koji su pretežno iz respektabilnih inostranih časopisa.

V. Ocena kandidata

Izrađena doktorska disertacija mr dr Zorana Damnjanovića predstavlja samostalno izveden i originalan naučno istraživački rad sa značajnim doprinosom iz oblasti vaskularne hirurgije. Odabrana tema je izuzetno aktuelna, obzirom da dodatno pojašnjava patofiziološki mehanizam nastanka TDV donjih ekstremiteta, bolesti od posebnog medicinskog značaja i interesa, ne samo kod nas već i čitavom svetu.

Na osnovu obrazloženog istraživanja i iznetih rezultata, može se zaključiti da je kandidat došao do pouzdanih, jasnih i nedvosmislenih zaključaka, koji su primenjivi u medicinskoj praksi i mogu se uspešno prezentovati široj stručnoj javnosti.

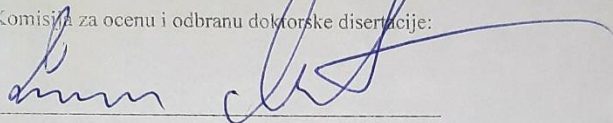
Zaključak

Doktorska disertacija mr dr Zorana Damnjanovića pod naslovom „Povezanost klimatskih i trombogenih faktora rizika u patogenezi tromboze dubokih vena donjih ekstremiteta“ izrađena je prema savremenim principima naučno istraživačkog rada i predstavlja originalan naučno zasnovan rad.

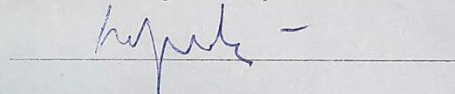
Doktorska teza je uspešno realizovana u skladu da postavljanim ciljevima istraživanja. Dobijeni rezultati su jasno prikazani, a zaključci daju jasne odgovore na postavljane ciljeve istraživanja. Korišćena je aktuelna literature novijeg datuma kako u uvodu, tako i u diskusiji pri komparaciji dobijenih rezultata sa rezultatima iz dosadašnjih studija.

Komisija u navedenom sastavu pozitivno ocenjuje i prihvata izrađenu doktorsku disertaciju kandidata mr dr Zorana Damnjanovića pod naslovom „Povezanost klimatskih i trombogenih faktora rizika u patogenezi tromboze dubokih vena donjih ekstremiteta“ i predlaže Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu da usvoji pozitivnu ocenu izradene doktorske disertacije i odobri njenu javnu odbranu.

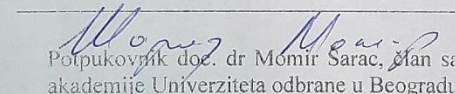
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:



Prof. dr Dragan Milić, predsednik



Prof. dr Milan Jovanović, mentor i član



Potpukovnik doc. dr Momir Sarac, član sa Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu

Glavni naučni doprinos doktorske disertacije

Doktorska disertacija „Povezanost klimatskih i trombogenih faktora rizika u patogenezi tromboze dubokih vena donjih ekstremiteta“ predstavlja originalan naučno istraživački rad sa značajnim doprinosom u oblasti vaskularne hirurgije. Istraživanje je potvrdilo međusobnu povezanost hronobioloških, klimatskih i trombogenih faktora sa demografskim karakteristikama pacijenata u patogenezi tromboze dubokih vena donjih ekstremiteta.

The main scientific contribution of the PhD thesis

The PhD thesis “The connection of the climatological and the thrombogenic risk factors in the pathogenesis of the lower extremity deep vein thrombosis” represents the original scientific research with a significant contribution in the field of vascular surgery. The research has confirmed the connection between the chronobiological, climatological and thrombogenic factors with the patient’s demographic characteristics in the pathogenesis of the lower extremity deep vein thrombosis.

Objavljeni autorski radovi doktoranta sa SCI liste iz teme doktorske disertacije:

Damnjanović Z, Jovanović M, Stojanović M. Correlation between the climatic factors and the pathogenesis of deep vein thrombosis. Hippokratia 2013; 17(3): 203-206. IF: 0.589 (M23)

Damnjanović Z, Jovanović M, Stojanović M, Radojković M, Bogdanović D, Potić M, Bogičević A, Cvetanović V. Age Dependent Influence of external temperature on the pathogenesis of idiopathic lower extremity deep vein thrombosis. Chirurgia (Bucur) 2013; 108(4): 530-534. IF: 0.777 (M23)

Damnjanović Z, Jovanović M, Bogdanović D, Smiljković I, Ilić N, Damnjanović I. Relationship between the incidence of idiopathic lower extremity deep vein thrombosis and the location of the thrombus with changes of atmospheric pressure. Chirurgia (Bucur) 2012; 107(4): 483-487. IF: 0.777 (M23)

Ukupan broj radova: **29**