

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовao комисију: 11.2.2022. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1.	Стокић Едита	редовни професор
	презиме и име	звање
	Медицински факултет Универзитета у Новом Саду Универзитетски клинички центар Војводине	Медицина, Интерна медицина (Ендокринологија), 1.3.2009.
	установа у којој је запослена	ужа научна област и датум избора
		председник
		функција у комисији
2.	Кундалић Браца	ванредни професор
	презиме и име	звање
	Медицински факултет Универзитета у Нишу	Медицина, Анатомија, 8.11.2021.
	установа у којој је запослен	ужа научна област и датум избора
		члан
		функција у комисији
3.	Удицки Мирјана	доцент
	презиме и име	звање
	Медицински факултет Универзитета у Новом Саду	Медицина, Анатомија, 24.9.2020.
	установа у којој је запослена	ужа научна област и датум избора
		члан
		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Зорка (Бождар) Дрвенција		
2. Датум рођења, општина, држава: 26.8.1990. Врбас, Република Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Интегрисане академске студије медицине, доктор медицине		
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2015. година, Докторске академске студије - Клиничка истраживања		
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:		
Повезаност показатеља запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива са антропометријским показатељима масе и дистрибуције укупног масног ткива у односу на степен ухрањености, менструални статус и ризик од коронарне болести код жена		

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.

Предмет истраживања докторске дисертације је испитивање улоге епикардијалног масног ткива (ЕМТ) у развоју кардиоваскуларних компликација гојазности код жена. Истраживање је обухватило анализу антропометријских показатеља масе и дистрибуције масног ткива, процену стања коронарних артерија, тј. одређивање степена њихове стенозе и вредности калцијум скорa (*Calcium Score*, КС) анализом снимака компјутеризоване томографије коронарних крвних судова (*СТ* коронарографија) као и одређивање дебљине и запремине епикардијалног масног ткива, при чему је за одређивање запремине ЕМТ креиран посебан софтвер. Фокус истраживања био је на утврђивању повезаности између количине епикардијалног масног ткива, степена ухрањености, менструалног статуса и ризика од коронарне болести код жена, а све у циљу креирања предиктивних модела који би омогућили рану детекцију и превенцију развоја коронарне болести.

Докторска дисертација је написана на српском језику, ћиричним писмом, са кључном документацијском информацијом на српском и на енглеском језику. Дисертација садржи 165 страна, а састоји се из следећих поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Дискусија, Закључци, Литература и План третмана података. У оквиру докторске дисертације налази се 18 слика, 54 табеле и 5 графикона. Укупан број литературних навода је 426.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. Наслов:

Наслов дисертације „Повезаност показатеља запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива са антропометријским показатељима масе и дистрибуције укупног масног ткива у односу на степен ухрањености, менструални статус и ризик од коронарне болести код жена“ је прецизно формулисан и јасно указује на проблем истраживања.

Комисија сматра да је наслов докторске дисертације информативан и јасно и прецизно формулисан.

2. Увод:

У уводном делу докторске дисертације указано је на значај присуства кардиоваскуларних болести (КВБ) са посебним акцентом на коронарну болест. Изнета је епидемиологија КВБ како у свету тако и код нас, детаљно су описане промене које се дешавају на нивоу коронарних крвних судова, кардиоваскуларног система и целог организма оболелих од КВБ, као и фактори ризика који доводе до њиховог настанка.

У даљем тексту увода указано је на значај проблема гојазности као најзначајнијег ризикофактора за развој КВБ. Изнета је дефиниција гојазности, етиологија, њене компликације и детаљно су описани типови гојазности у односу на кардиометаболички ризик. Такође, указано је на утицај гојазности на физичко, репродуктивно, психолошко и социјално здравље жена.

Детаљно су описани састав, функција, хистолошки типови и дистрибуција масног ткива. Начињен је преглед масноткивних депоа са детаљним описом сваког од њих као и образложеним значајем у светлу ризика за развој КВБ. Образложен је утицај пола, старости и менструалног статуса на дистрибуцију масног ткива као и промене у масном ткиву гојазних особа праћене дисфункцијом адипоцита које се сматрају одговорним за развој кардиометаболичких компликација гојазности. Такође, изнет је детаљан опис метода за укупну и регионалну квантификацију масног ткива уз објективно истицање предности и недостатака сваке од њих.

Последњи сегмент увода бавио се епикардијалним масним ткивом као једним од висцералних масноткивних депоа који је у директном анатомском и функционалном односу са срцем и коронарним крвним судовима. Детаљно су описани локализација, ембрионално порекло, васкуларизација и функција ЕМТ. Описане су анатомске и хистолошке карактеристике и природа ЕМТ, као и његов

утицај на стање и нормалну функцију срца и коронарних крвних судова. Истакнут је значај расне и етничке припадности, пола и старења на величину и дистрибуцију ЕМТ. Потом је детаљно описана улога ЕМТ у развоју кардиометаболичких компликација гојазности. Дат је преглед досадашњих сазнања о улози запремине и дистрибуције ЕМТ у развоју коронарне болести. Изнете су препоручене референтне вредности, како за дебљину тако и за запремину ЕМТ, на основу актуелне литературе, а потом су и детаљно описане најсавременије методе за његову квантификацију.

Комисија сматра да су у уводном делу прегледно и на систематичан начин изнета досадашња сазнања о проблематици којом се дисертација бави.

3. Циљеви и хипотезе истраживања:

У делу *Циљеви истраживања* постављено је шест циљева:

- Утврдити да ли постоји разлика у запремини ЕМТ између нормално ухрањених испитаница и испитаница са прекомерном телесном масом, различитог ризика од развоја коронарне болести.
- Утврдити постојање разлике у запремини ЕМТ код пременопаузалних и постменопаузалних испитаница различитог степена ухрањености и ризика од развоја коронарне болести.
- Утврдити повезаност запремине ЕМТ са показатељима укупне масне масе (индекс телесне масе, укупна масна маса, индекс телесног адипозитета и вредност ендоморфне компоненте соматотипа).
- Утврдити повезаност запремине ЕМТ са показатељима периферне и централне дистрибуције масног ткива (дебљина кожных набора, телесни обими, сагитални абдоминални дијаметар и индекси).
- Дефинисање антропометријских параметара који најбоље корелирају са величином епикардијалног масног депоа.
- Утврдити повезаност специфичне дистрибуције ЕМТ и ризика од развоја коронарне болести.

На основу података из литературе, постављене су следеће хипотезе:

- Највећу запремину ЕМТ има група испитаница са прекомерном телесном масом и са високим коронарним ризиком ($KC > 400$).
- Постменопаузалне нормално ухрањене испитанице и испитанице са прекомерном телесном масом имају статистички значајно већу запремину ЕМТ у односу на пременопаузалне испитанице истог степена ухрањености, при чему већи ризик од развоја коронарне болести ($KC > 400$) повећава степен значајности поменутих разлика.
- Запремина ЕМТ статистички значајно позитивно корелира са укупном масном масом, индексом телесног адипозитета и ендоморфном компонентом соматотипа.
- Запремина ЕМТ статистички значајно позитивно корелира са показатељима величине централних масних депоа, а у негативној је корелацији са показатељима величине периферних масних депоа.
- Антропометријски параметри који имају највиши степен позитивне корелације са величином епикардијалног масног депоа су однос обима струка и телесне висине (*waist-to-height ratio, WHtR*) и однос сагиталног абдоминалног дијаметра и телесне висине (*sagittal abdominal diameter to height ratio, SADH*), док највиши степен негативне корелације има обим кукова.
- Највећи степен корелације са ризиком од развоја коронарне болести показује дебљина ЕМТ у коронарном и међукоморним жлебовима.

Циљеви истраживања су јасно постављени, прецизно и логично формулисани и омогућавају доношење конкретних закључака, а хипотезе одговарају наведеним циљевима истраживања и имају научно оправдање.

4. Материјал и методе:

Студијом је обухваћена 221 пацијенткиња Клинике за кардиологију Института за кардиоваскуларне болести у Сремској Каменици која је у оквиру рутинске дијагностичке процедуре била упућена на *СТ*

коронарографију. Детаљно су описани критеријуми за укључивање и искључивање испитаница у студију, затим критеријум за процену менопаузалног статуса, као и садржај анамнезе.

Детаљно је описан начин извођења антропометријских мерења, процене степена ухрањености, одређивања специфичне дистрибуције масног ткива, анализе телесне композиције, соматотипизације и одређивања површине тела.

Детаљно је описан протокол за СТ снимање пацијенткиња, укључујући и критеријуме за одређивање вредности калцијум скорa и степена стенозе коронарних артерија. Такође, детаљно је описан и сликовно представљен поступак креирања софтвера за одређивање запремине ЕМТ, а потом и начин мерења дебљине ЕМТ на референтним тачкама у одговарајућем програму са отвореним кодом.

На крају су детаљно наведене и методе статистичке обраде добијених података.

Комисија сматра да је методологија израде докторске дисертације адекватна, да у потпуности одговара постављеним циљевима научноистраживачког рада и да омогућава добијање актуелних и квалитетних научних резултата. Изабране методе статистичке обраде података су одговарајуће.

5. Резултати

Резултати истраживања су приказани јасно, прегледно и уверљиво и подељени су у неколико целина:

- Социодемографске, репродуктивне и антрополошке карактеристике испитиване групе;
- Волумен и дистрибуција епикардијалног масног ткива у односу на степен ухрањености и менструални статус;
- Показатељи запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива у односу на централну гојазност;
- Анализа утицаја старости на показатеље запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива;
- Корелација запремине епикардијалног масног ткива и антропометријских показатеља дистрибуције масног ткива;
- Показатељи запремине и дистрибуције ЕМТ и степен стенозе коронарних артерија;
- Вредности калцијум скорa у односу на степен ухрањености, менструални статус, централну гојазност и запремину и дистрибуцију ЕМТ;
- Анализа утицаја фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести на запремину епикардијалног масног ткива;
- Израда предиктивних модела.

Комисија сматра да су резултати спроведеног истраживања оригинални и јасно приказани. Примењене методе статистичке обраде података су адекватне и прецизне.

6. Дискусија

У дискусији је дата адекватна интерпретација представљених резултата, као и њихово поређење са досадашњим налазима доступним из постојеће литературе. Написана је разумљиво и организована у неколико потпоглавља:

- Запремина и дистрибуција ЕМТ;
- Гојазност и кардиоваскуларни ризик;
- Епикардијално масно ткиво и централна гојазност;
- Епикардијално масно ткиво, пол, старост и менструални статус;
- ЕМТ и фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести.

Кандидат је на тај начин дао систематичан преглед резултата сопственог истраживања, упоредио их са резултатима доступним у литератури и изнео медицински засноване закључке.

Комисија сматра да је дискусија исцрпна, детаљна, научно утемељена и да указује на завидно

познавање проучаване проблематике уз критички осврт на постојећу литературу.

7. Закључци

Закључци су концизни, јасни и прецизни, у складу са циљевима и хипотезама истраживања и логично су проистекли из резултата истраживања. Дате су и препоруке за граничне вредности запремине ЕМТ и његове дебљине на референтним тачкама које кореспондирају са почетном стенозом коронарних артерија и дефинисани су специфични предиктори увећане запремине ЕМТ.

Комисија сматра да су закључци логични, јасни, да су адекватно изведени из добијених резултата, као и да одговарају постављеним циљевима истраживања.

8. Литература

Литература је обимна, свеобухватна, правилно наведена по Ванкуверским правилима и изабрана у складу са истраживачким питањем.

Комисија сматра да је изабрана литература одговарајућа, актуелна и адекватно употребљена за упоређивање са резултатима докторске 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:

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

- Srdić Galić B, Pavlica T, Udicki M, Stokić E, Mikalački M, Korovljev D, Čokorilo N, **Drvendžija Z**, Adamović D. Somatotype characteristics of normal-weight and obese women among different metabolic subtypes, Arch Endocrinol Metab 2016; 60(1):60-5. M23
- Srdić Galić B, **Drvendžija Z**, Štrkalj G. Attitudes of medical and allied medical students from Serbia toward whole body donation, Biosci. J. 2016; 32(5):1388-1402. M23
- Vujanović M, Brkić-Jovanović N, Ilić D, **Drvendžija Z**, Srdić-Galić B, Turkulov V, Brkić S, Marić D. Associations of visceral fat thickness and anthropometric measurements with non-alcoholic fatty liver disease development in male patients mono-infected with human immunodeficiency virus, South Afr J HIV Med 2019; 20(1):968-74. M23
- Marić D, Brkić S, Ignjatović VB, Nikolašević Ž, Ilić D, Vujanović M, **Drvendžija Z**, Galić BS. Relation of Steatosis to Neurocognitive Function in People Living with HIV. Curr HIV Res. 2020; 18(3):172-180. M23
- Srdić Galić B, Udicki M, Vučinić N, Radošević D, Žigić S, **Drvendžija Z**, Perić R, et al. Contemporary anatomy teaching - experiences from the Faculty of medicine Novi Sad, Med Pregl 2017; 11(12):345-51. M51
- Srdić Galić B, Stokić E, Pavlica T, Udicki M, **Drvendžija Z**, Rastović M, Perić R. Kardiometabolički zdrava gojaznost kao antropološki fenomen, 54. Kongres antropološkog društva Srbije, Sremski Karlovci 2016, Knjiga sažetaka:70. M64
- **Drvendžija Z**, Srdić Galić B, Udicki M, Radošević D, Adamović D. Somatotype in normal weight and obese women. 55th Congress of anthropological society of Serbia, accredited international congress, Zlatibor 2018. Abstract book:108. M64
- **Drvendžija Z**, Srdić Galić B, Stojšić Milosavljević A, Mirić N, Vasić I. Effects of Body Mass Index and Menstrual Status on Coronary Calcium Score Value in Women. 56th Congress of Anthropological Society of Serbia, accredited international congress, Novi Sad 2021, Abstracts:89. M64
- **Дрвенџија З**, Срдих Галић Б, Стојшић Милосављевић А, Гаврић С, Обрадовић Ђ, Коњовић З,

Петричевић С, Кнези Н, Пуповац Н. Утицај старости на запремину епикардијалног масног ткива код жена. Конгрес српског анатомског друштва Србије са међународним учешћем, Београд 2021, Књига сажетака:50. М64

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

На основу резултата истраживања изведени су следећи закључци:

- Запремина ЕМТ се код жена значајно увећава након менопаузе. Увећање ЕМТ је равномерно на свим предилекционим местима.
- У пременопаузалном периоду гојазност не утиче на пораст укупне запремине ЕМТ, али је праћена регионалним променама у смислу увећања дебљине ЕМТ у регији десне ивице срца и левог коронарног жлеба.
- У постменопаузалном периоду гојазност карактерише значајан пораст запремине ЕМТ, нарочито на рачун депозиције ЕМТ у регији предњег међукоморног и левог коронарног жлеба, као и слободног зида леве и десне коморе срца.
- Централна гојазност је повезана са значајним увећањем запремине ЕМТ, независно од менопаузалног статуса.
- Предилекциона места депоновања ЕМТ која прате централну гојазност у пременопаузалном периоду су десна ивица срца, доњи сегмент предњег слободног зида десне коморе и лева половина коронарног жлеба, док се у постменопаузалном периоду дебљина ЕМТ увећава и на другим местима.
- Старост значајно корелира са запремином и дебљином ЕМТ, нарочито у нивоу предњег међукоморног жлеба, десне ивице, предњег слободног зида десне коморе као и горњег дела зида десне коморе.
- Запремина ЕМТ значајно позитивно корелира са свим антропометријским показатељима масе и дистрибуције масног ткива, при чему је најјача корелација са *BMI*, обимом струка и кукова, масном масом и *WHR*.
- Запремина ЕМТ позитивно корелира са вредностима ендоморфне и мезоморфне компоненте соматотипа, док са екоморфном компонентом има негативну корелацију.
- Почетна, несигнификантна стеноза коронарних крвних судова праћена је значајним увећањем запремине ЕМТ. Увећање запремине ЕМТ резултат је пораста дебљине периваскуларног ЕМТ које прати стенозом захваћене коронарне артерије, посебно у подручју предњег међукоморног жлеба. Даља прогресија атеросклеротског процеса није условљена увећањем ЕМТ.
- Запремина ЕМТ од *70,97 ml* представља граничну вредност која кореспондира са почетном стенозом коронарних артерија.
- Предиктивне вредности дебљине ЕМТ које кореспондирају са почетном стенозом коронарних артерија износе: *9,76 mm* на нивоу предњег међукоморног жлеба; *2,49 mm* у доњем аспекту спољашњег зида леве коморе; *9,25 mm* у регији горњег и *5,08 mm* у регији доњег сегмента предњег слободног зида десне коморе; *4,83 mm* на горњем зиду десне коморе и *11,55 mm* у нивоу левог коронарног жлеба.
- Калцијум-скор не корелира значајно са укупном запремином ЕМТ, а значајна слаба корелација постоји само са дебљином ЕМТ у пределу горњег дела предњег слободног зида десне коморе срца.
- Предиктивна вредност запремине ЕМТ израчуната на основу вредности калцијум скорa већа је у односу на ону добијену на основу повезаности са процентом коронарне стенозе и износи *92,43 ml*. Како калцијум скор корелира тек са сигнификантном стенозом и старосно условљеним променама, поменута предиктивна вредност запремине ЕМТ је мање препоручљива у процени ризика.
- Конзумирање алкохола, пушење, наслеђе и физичка активност немају значајан утицај на запремину ЕМТ.
- Најбољи предиктори увећане запремине ЕМТ која кореспондира са коронарном стенозом су обим струка изнад *90,10 cm*, старост преко *60,50* година и дебљина ЕМТ на нивоу горњег зида десне коморе срца преко *5,17 mm*.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

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

Комисија сматра да је кандидат Зорка Дрвенција на јасан и одговарајући начин изложила и протумачила резултате истраживања. Докторска дисертација је структурирана и написана у складу са

планом и циљевима дефинисаним приликом пријаве теме, а резултати истраживања су приказани систематично, прецизно и детаљно. На основу прегледно и систематично изложених резултата истраживања и детаљно развијене дискусије, комисија сматра да је кандидаткиња одговорила на постављене циљеве истраживања. Закључци произилазе из резултата, адекватни су и научно оправдани, а указују да кандидат добро показује тематику дисертације. Подаци добијени у току истраживања обрађени су помоћу адекватних статистичких тестова.

Комисија закључује да је ова докторска дисертација оригинално дело и даје позитивну оцену за приказ и тумачење резултата истраживања.

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 у складу са образложењем у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Докторска дисертација садржи све битне елементе научноистраживачког рада: јасно дефинисану тему истраживања, одговарајућу методологију истраживања, преглед постојећих истраживања у области, детаљан приказ резултата и њихове дискусије у односу на релевантну литературу.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Докторска дисертација кандидата Зорке Дрвенције бави се озбиљним глобалним здравственим проблемима данашњице - кардиоваскуларним болестима и гојазношћу, чија је преваленција на подручју Војводине нарочито висока. У том смислу тема докторске дисертације је актуелна, а њени резултати примењиви у клиничкој пракси. Опште је познато да величина висцералних масноткивних депоа корелира са степеном дисфункције масног ткива и ризиком за развој кардиометаболичких компликација гојазности, независно од степена ухрањености, при чему је највећи број студија фокусиран само на висцерално масно ткиво абдомена, док квантификација ЕМТ као једног од најзначајнијих висцералних депоа није увек доступна, посебно одређивање његове запремине. За потребе овог истраживања креиран је оригинални софтвер, коришћењем најсавременијих програмских језика, који је омогућио одређивање запремине ЕМТ и на тај начин су добијене не само квалитативне него и квантитативне информације о ЕМТ и његовом односу са коронарним крвним судовима, те је ово истраживање прво у нашој популацији које се на овај начин бавило ЕМТ. Сем тога, дефинисани су довољно сензитивни антропометријски показатељи који корелирају са величином ЕМТ што ће олакшати детектовање особа са повишеним ризиком од развоја коронарне болести. Истовремено, креирана база података о величини ЕМТ и нивоу коронарног ризика код жена различитих старости, различитог менструалног статуса и различитих физичких карактеристика омогућиће боље сагледавање динамике овог масноткивног депоа и његове улоге у патофизиологији коронарне болести.

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

Увидом у докторску дисертацију Комисија није уочила недостатак који би могао да утиче на резултат истраживања и вредност докторске дисертације.

X ПРЕДЛОГ:

На основу наведеног, комисија предлаже:

а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;
б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени);
в) да се докторска дисертација одбије.

Место и датум: Нови Сад, 4.4.2022. године

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ:

1. Едита Стокић, редовни професор, председник

2. Браца Кундалић, ванредни професор, члан

3. Мирјана Удицки, доцент, члан
