

РЕПУБЛИКА СРБИЈА
УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У НИШУ

Наставно-научном већу
Одбору за докторске студије

Предмет: *Извештај Комисије о израђеној докторској дисертацији, кандидата-докторанда мр сц.мед. Виолете Динић Радовић.*

Одлуком Наставно-научног већа Медицинског факултета Универзитета у Нишу и решењем Проректора за последипломске студије број 06-828/12 од 26.02.2016.год., а на предлог Одбора за докторске студије, прихваћен је извештај ментора Проф. др Александра Нагорног о израђеној докторској дисертацији докторанда мр сц. мед. Виолете Динић Радовић, под одобреним насловом:

“ Евалуација параметара миокардне функције у развоју циротичне кардиомиопатије “
и именовало Комисију за оцену и одбрану израђене докторске дисертације у следећем саставу:

1. Проф. др Горан Бјелаковић, председник,
2. Проф. др Александар Нагорни, ментор и члан,
3. Проф. др Светлана Апостоловић, члан,
4. Проф. др Биљана Радовановић Динић, члан.
5. Проф. др Петар Сворцан, члан са МФ Универзитета у Београду.

У складу са овом одлуком, Комисија је детаљно прегледала приложену докторску дисертацију докторанда мр сц. мед. Виолете Динић Радовић, те подноси Одбору за докторске студије и Наставно-научном Већу Медицинског факултета Универзитета у Нишу следећи :

И З В Е Ш Т А Ј

I Општи подаци

Кандидат мр сц. мед. Виолета Динић Радовић, лекар специјалиста интерне медицине и гастроентерохепатологије, запослена у Клиници за гастроентерологију и хепатологију, Клиничког Центра у Нишу, обавила је своје истраживање у склопу докторских академских студија из области медицинских наука, у Клиници за гастроентерологију и хепатологију, Клиници за кардиоваскуларне болести и Центру за медицинску биохемију, Клиничког Центра у Нишу, Република Србија, у периоду Јануар 2012.г. - Децембар 2014.г. и и припремила докторску дисертацију. Тема докторске дисертације и протокол истраживања су одобрени од стране Наставно-научног већа Медицинског факултета Универзитета у Нишу (број: 04-828/12 од 26. Јуна 2012. г).

II Однос израђене докторске дисертације према пријави и одобрењу теме

Поступак за израду докторске дисертације, кандидат је покренуо у 2012. години, а тема докторске дисертације је одобрена 28.06.2012.године, одлуком Научно-наставног већа

Медицинског факултета и уз сагласност Универзитета у Нишу број 04-828/12. Наслов и садржај израђене докторске дисертације мр сц. мед. Виолете Динић Радовић, се у потпуности подударају са одобреном темом. Одобрени циљеви и методологија рада су током израде докторске дисертације, остали непромењени.

III Технички опис докторске дисертације

Докторска дисертација докторанда мр сц. мед. Виолете Динић Радовић под насловом: „Евалуација параметара миокардне функције у развоју циротичне кардиомиопатије“ је написана на 124 странице (писано у Microsoft Word 2003, фонт Times New Roman, 12 pt, проред 1,5) и садржи 8 поглавља : **Увод, Научно-радна хипотеза истраживања, Циљ рада, Материјал и метод рада, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература.** Приложена докторска дисертација докторанда садржи 34 табеле, 3 слике, 14 графикона и 2 дијаграма, као и 218 библиографских цитата.

IV Садржајна структура докторске дисертације

Докторска дисертација докторанда мр сц. мед. Виолете Динић Радовић под насловом : „Евалуација параметара миокардне функције у развоју циротичне кардиомиопатије“, представља самосталан и оригиналан стручни рад из области хепатологије и клиничко истраживање са добро постављеним циљевима који су у складу са задатом темом. У изради рада је примењена адекватна методологија и савремена статистичка обрада добијених резултатата истраживања, по узору на актуелна истраживања у овој области интерне медицине.

У **уводном делу** је кроз преглед актуелних података у савременој литератури, дат сажет и прецизан осврт о значају епидемиологије, као и разноврсности узрока и механизма настанка циротичне кардиомиопатије у хуманој популацији, обзиром да је дијагностика овог клиничког синдрома, значајно отежана нормалном срчаном функцијом оболелих у мировању, тако да се већином дијагностикује тек у фази узнапредовале и декомпензоване цирозе јетре.

Научно-радна хипотеза истраживања је јасно дефинисана кроз претпоставку, да у настанку и развоју циротичне кардиомиопатије, продужено трајање QT интервала на стандардном електрокардиограму, снижене вредности артеријског крвног притиска, вредности срчане фреквенце, вредности серумских биомаркера миокардне дисфункције попут можданог натриуретског пептида, тропонина I и Ц-реактивног протеина, као и ехокардиографски параметри попут енддијастолног дијаметра леве коморе, ендсistolног дијаметра леве коморе, ејекционе фракције леве коморе, дијаметра леве преткоморе, Е/А односа, децелерационог времена и времена изоволуметријске релаксације, показују зависност од : демографских карактеристика оболелих од цирозе јетре, њихових клиничких симптома и знакова погоршања болести, стадијума цирозе јетре по Child - Pough класификацији и серумских вредности параметара функционалног оштећења јетре, те да је на основу вредности истих могуће одредити потенцијалне предикторе миокардне дисфункције код оболелих од цирозе јетре.

Циљ рада, прецизно дефинише предмет истраживања, а то је утицај демографских карактеристика, карактеристичних симптома и знакова клиничког погоршања цирозе јетре, стадијума цирозе по Child-Pough класификацији, серумских вредности маркера јетрене и миокардне дисфункције, вредности артеријског крвног притиска, срчане фреквенце и параметара електрокардиографског и ехокардиографског прегледа у настанку и развоју циротичне кардиомиопатије.

У **методологији истраживања**, дизајнирана је и примењена проспективна клиничка студија, на планираних 80 испитаника, у периоду од јануара 2012.године (г) до децембра 2014. г. Сви пацијенти укључени у студију су били подељени у две испитиване групе : I-групу испитаника је чинило 40 пацијената са верификованом цирозом јетре различите етиологије и стадијума болести, негативном анамнезом за постојање кардиоваскуларног обољења и уредним клиничким кардиолошким налазом., док је II-контролну групу испитаника чинило 40 здравих добровољаца, различитих добних група и нивоа образовања. Сви испитаници су били припадници беле расе, држављани Републике Србије, регрутовани из Клинике за гастроентерологију и хепатологију, Клиничког Центра у Нишу, од којих је пре почетка истраживања, добијен писани информисани пристанак за учешће у студији. Јасно су дефинисани инклузиони и ексклузиони критеријуми одабира испитаника у истраживање, параметри истраживања од значаја, који су испитивани и праћени у смислу испуњавања постављених циљева истраживања. У статистичкој анализи добијених података поређење средњих вредности нумеричких обележја између две групе испитаника је вршено Student-овим t тестом или Мен-Витнијевим тестом (Mann-Whitney U test) када дистрибуција вредности није испуњавала захтеве нормалног распореда, односно Хи квадрат тестом (Chi square test) или Фишеровим тестом (Fisher exact test) код атрибутивних обележја, у случајевима када је нека очекивана фреквенција била мања од пет. У циљу доказивања постављене хипотезе истраживања, анализа повезаности испитиваних фактора и показатеља срчане функције вршена је линеарном регресионом анализом, а фактори који су у униваријантној анализи показали значајну повезаност са зависно променљивим варијаблима укључивани су у мултиваријантне моделе, а затим применом backward (уназад) метода из мултиваријантног модела искључивани фактори који, под контролом утицаја осталих укључених фактора, у њему нису испољили значајан утицај на зависно променљиву, све док модел не би садржавао само значајне факторе и константу регресије. Као праг статистичке значајности коришћен је ниво грешке процене мањи од 5% ($p < 0,05$). Сви прорачуни вршени су коришћењем SPSS програма у верзији 18.0., а резултати су приказивани табеларно и графички.

У **резултатима истраживања**, докторанд налази да се код оболелих од цирозе јетре, морфолошка и функционална оштећења миокарда у форми циротичне кардиомиопатије, настају и развијају на терену узнапредовале цирозе у С стадијуму болести и последично измењене системске хемодинамике, али и интензивнијег системског инфламаторног одговора, првенствено на терену хроничне конзумације алкохола. У том смислу, докторанд налази да :

- Најзначајнији клинички симптоми и знаци погоршања цирозе јетре, који се издвајају као опредељујући параметри у процени утицаја цирозе на кардиоваскуларну функцију оболелих су : асцитес, енцефалопатија, иктерус и присуство варикозитета једњака. Само присуство асцитес-а, статистички значајно умањује енддијастолни дијаметар леве коморе, у просеку за 4,211 mm и представља најзначајнији клинички предиктивни фактор у развоју циротичне кардиомиопатије. Оболели од цирозе јетре имају и статистички значајно снижене вредности систолног артеријског крвног притиска, а повишене вредности срчане фреквенце и продужен QT интервал на електрокардиограму, у односу на здраве особе, што указује на значајну повезаност цирозе јетре са настанком и развојем миокардне дисфункције код оболелих. Просечна серумска вредност можданог натриуретског пептида (BNP) је статистички сигнификантно повишена код оболелих од цирозе јетре, у односу на здраве особе, и представља најзначајнији предиктивни фактор серумских биомаркера миокардне дисфункције у настанку и развоју циротичне кардиомиопатије оболелих.

- Оболели од цирозе јетре имају и статистички значајно повишене вредности серумског Ц-реактивног протеина (CRP), у односу на здраве особе. Свако повећање серумског CRP-а за 1 mg/l, доводи до статистички значајног продужења вредности QT-интервала, у просеку за 0,001 ms и повећања вредности серумског BNP-а за 4,991 ng/l. У односу на испитиване ехокардиографске параметре, свако повећање серумског CRP-а за 1 mg/l, статистички значајно доводи до продужења децелерационог времена (DT) за 1,512 ms и времена изоволуметријске релаксације (IVRT), у просеку за 0,318 ms, повећања дијаметра десне коморе, за 0,072 mm, као и пораста притиска у плућној артерији за 0,565 mmHg, а сигнификантно је повезано са смањењем вредности ејекционе фракције леве коморе у просеку за 0,108% и смањењем вредности E/A односа за 0,006 и указује на значајну улогу системског инфламаторног одговора у настанку и развоју циротичне кардиомиопатије.
- Анализом ехокардиографских параметара срчаних шупљина, докторанд налази да оболели од цирозе јетре имају статистички сигнификантно повећан дијаметар леве преткоморе, ендсistolни дијаметар леве коморе, дијаметар десне коморе и притисак у плућној артерији, као и значајно присуство трикуспидне регургитације, а сигнификантно ниже вредности ејекционе фракције, у односу на здраве особе, што указује да су они значајни предиктори у процени настанка и развоја циротичне кардиомиопатије. Са друге стране, од ехокардиографских параметара дијастолне дисфункције миокарда, децелерационо време (DT) и време изоволуметријске релаксације (IVRT), су код оболелих од цирозе јетре статистички сигнификантно повишени у односу на здраве особе, уз статистички значајно мање вредности E/A односа, што указује на њихов значај као раних предиктора миокардне дисфункције у настанку циротичне кардиомиопатије.

У **дискусији** је јасно истакнута веза између добијених резултата са постављеном хипотезом и циљевима истраживања, као и подацима који се могу наћи у савременој литератури. Кључни елементи дискусије указују на високу корелацију добијених резултата са актуелним саопштењима у испитиваној области, уз незнатан број опречних мишљења. У овом поглављу докторанд је на опсежан, садржајан и научно прецизан начин искоментарисао добијене резултате.

У **закључцима** докторске дисертације, докторанд указује да се код оболелих од цирозе јетре, морфолошка и функционална оштећења миокарда у форми циротичне кардиомиопатије, настају и развијају на терену узнапредовале цирозе у С стадијуму болести и последично измењене системске хемодинамике, али и интензивнијег системског инфламаторног одговора, првенствено на терену хроничне конзумације алкохола. Из ових разлога, у постојећим стратегијама дијагностиковања, лечења и клиничког праћења оболелих од цирозе јетре, докторанд на основу добијених резултата спроведеног истраживања, истиче да треба размотрити и чињеницу да у превенцији настанка и развоја раних миокардних компликација, правовремена детекција циротичне кардиомиопатије применом периодичних ехокардиографских прегледа и одређивањем вредности серумских биомаркера миокардне дисфункције, код оболелих у С стадијуму цирозе, може да представља ефикасан приступ у превенцији даљег потенцијалног хроничног нарушавања њиховог здравља.

Литература садржи 218 навода новијег датума, из домаћих и међународних часописа, актуелних клиничких водича, монографија и уџбеника.

Закључак и предлог Комисије

Докторска дисертација мр.сц мед Виолете Динић Радовић, под насловом :

„Евалуација параметара микоардне функције у развоју циротичне кардиомиопатије“

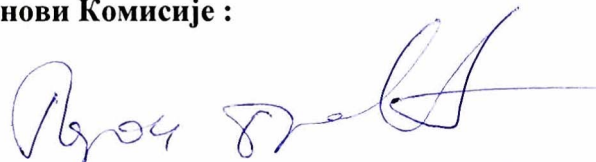
представља самостално изведену и оригиналну студију од научног и клиничког значаја, као део примењених, али и развојних истраживања у хепатологији, у циљу бољег разумевања одређених етиолошких и патофизиолошких механизма у настанку и развоју морфолошких и функционалних оштећења миокарда, код оболелих од цирозе јетре, у форми циротичне кардиомиопатије.

Кандидат је у свом раду исказао високу компетентност у примени научно-истраживачке методологије, као и употреби референтне библиографије, а својим оригиналним ауторским радом, доприноси бољем разумевању комплексних клиничких аспеката савременог дијагностичког и терапијског приступа оболелима од цирозе јетре.

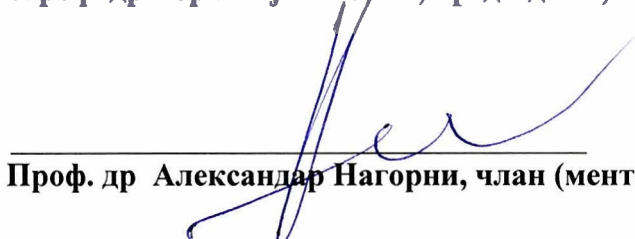
Имајући у виду наведене чињенице, Комисија прихвата и позитивно оцењује израђену докторску дисертацију и предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Нишу, да усвоји позитивну оцену израђене докторске дисертације мр.сц.мед. Виолете Динић Радовић и одобри њену јавну одбрану.

У Нишу, 08. 03. 2016. године

Чланови Комисије :



Проф. др Горан Бјелаковић, председник,



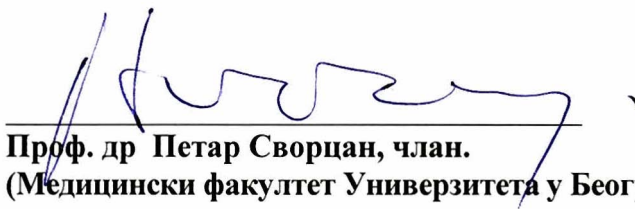
Проф. др Александар Нагорни, члан (ментор),



Проф. др Светлана Апостоловић, члан,



Проф. др Биљана Радовановић Динић, члан.



Проф. др Петар Сворцан, члан.
(Медицински факултет Универзитета у Београду)