

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног родитеља и име	МИЛИЋ Миљка ВЕЉКО
Датум и место рођења	20.јануар 1965.године, с.Ждала, Копривница, Хрватска

Основне студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет Ниш
Студијски програм	медицина
Звање	Доктор медицине
Година уписа	1985.
Година завршетка	1991.
Просечна оцена	9.00 (девет)

Мастер студије, магистарске студије

Универзитет	
Факултет	
Студијски програм	
Звање	
Година уписа	
Година завршетка	
Просечна оцена	
Научна област	
Наслов завршног рада	

Докторске студије

Универзитет	
Факултет	
Студијски програм	
Година уписа	
Остварен број ЕСПБ бодова	
Просечна оцена	

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације	Прогностички значај системског инфламаторног одговора код болесника са дијабетес мелитусом тип 2 и акутним инфарктом миокарда са елевацијом СТ сегмента који су лечени примарном перкутаном коронарном интервенцијом
Име и презиме ментора, звање	Др Милан Павловић, професор
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације	Број 06-КМ-168/11 од 06.07.2016.године

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна	Сто страница
Број поглавља	Девет поглавља
Број слика (шема, графикона)	Четири графикона и четири слике
Број табела	Петнаест табела
Број прилога	

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<p>Veljko Milic, Boris Dzudovic, Slobodan Obradovic. Prognostic significance of inflammatory biomarkers in diabetic and non-diabetic patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. <i>Vojnosanit Pregl</i>, 2019; October vol.76 (N°10): pp https://doi.org/10.2298/VSP170905175M</p> <p>Познат је прогностички значај инфламаторних биомаркера као што су Ц-реактивни протеин (CRP) и фибриноген код пацијената са акутним инфарктом миокарда са елевацијом СТ-сегмента (STEMI). Међутим постојање разлике у зависности од присуства или одсуства дијабетеса није познато.</p> <p>У медицинском центру терцијерног нивоа, мерене су вредности CRP и фибриногена у току првих 48 часова од пријема код 475 консекутивних пацијената са STEMI лечених примарном перкутаном коронарном интервенцијом (рРКИ). Пацијенти су подељени у две групе: са дијабетесом и без дијабетеса. Процењиван је прогностички значај максималних вредности ова два биомаркера запаљења за настанак интрахоспиталне и шестомесечне смртности у свакој од група.</p> <p>Добијени резултати показују да су високе вредности CRP-а независан предиктор интрахоспиталне и укупне шестомесечне смртности само код пацијената са STEMI који немају дијабетес а који су лечени са рРКИ. Фибриноген се такође може користити као прогностички маркер за интрахоспиталну смртност код исте групе болесника. У групи болесника са дијабетесом иако су измерене значајно више вредности ЦРП-а и фибриногена, наведени параметри нису показали прогностички значај.</p>	M23
2	<i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i>	
3	<i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i>	

НАПОМЕНА: уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

ДА **НЕ**

Образложење

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Текст докторске дисертације је по принципима научне праксе подељен у следеће целине:

УВОД

Увод се састоји од шест целина и то су: 1. Коронарна болест, дефиниција и епидемиолошки подаци; 2. Патолофизиологија настанка ендотелне дисфункције; 3. Карактеристике коронарне болести код дијабетеса; 4. Инфламаторни статус у вези перкутане коронарне интервенције; 5. Ц-реактивни протеин; 6. Фибриноген. Након дефинисања коронарне болести изнешени су релевантни подаци о инцидентији инфаркта миокарда са елевацијом СТ-сегмента у дијабетесу који се подвргавају примарној перкутаној коронарној интервенцији. Приказане су значајне клиничке студије које су својим резултатима определиле предност наведене ревакуларизационе технике у лечењу ове групе болесника. Објашњена је и субцелуларна основа поремећаја сигналних путева од инсулинског рецептора, MARK/ERK i PI3-K/Akt, од чије равнотеже зависи настанак инсулинске резистенције и развој инфламације дуж артеријског крвног суда. Наведене су и све специфичности коронарне болести код болесника са дијабетесом што представља својеврсни како дијагностички, тако и терапијски изазов за клиничког лекара. Осим дијабетеса и инфаркта миокарда кандидат се осврнуо и на инфламаторни одговор који је последица саме ревакуларизационе технике и наводи да повишена индивидуална реактивност појединца може значајно да компромитује исход примарне перкутане коронарне интервенције. У петој целини кандидат се

осврнуо на разлоге због којих је у светлу нових чињеница, поново порастао интерес за проучавање молекула ЦРП. Такође су наведене и релевантне клиничке студије од значаја за овај биомаркер. Аутор наводи да су ЦРП и фибриноген најдоступнији и најјефтинији маркери системског запаљења у свакодневnoj клиничкој пракси. Због тога постоји потреба да се користе у циљу процене интензитета системског инфламаторног одговора након примарне перкутане коронарне интервенције. На тај начин се може индивидуализовати терапијски приступ болеснику.

ЦИЉ СТУДИЈЕ

Основни циљ студије је процена утицаја системског инфламаторног одговора на исход лечења првог инфаркта миокарда са СТ-елевацијом код болесника који су лечени примарном перкутаном коронарном интервенцијом. У ту сврху су одређени примарни и секундарни циљеви студије. Примарни циљеви су: хоспитална смрт из коронарних разлога; хоспитална смрт из свих разлога; хоспитални реинфаркти, смрт из свих разлога за шест месеци. Секундарни циљеви су: хоспитални композитни исход који се састоји од коронарне смрти, перипроцедуралног цереброваскуларног инzulта, реинфаркта миокарда и поновљених реваскуларизација; појава систолне и дијастолне дисфункције леве коморе код болесника на отпусту.

МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

Ради се о проспективној студији у коју је укључено 475 консекутивних болесника са првим инфарктом миокарда који су збринути у Војномедицинској академији Београд. Јасно су дефинисани критеријуми за постављање дијагнозе инфаркта миокарда са елевацијом СТ-сегмента као и за сврставање болесника у групу са дијабетесом. Терапијски приступ примарне перкутане коронарне интервенције је спроведен у складу са препорукама Европског удружења кардиолога. Једном дневно, у току 48 часова одређиване су концентрације ЦРП-а, фибриногена, ЦК-МБ, ЛДХ, БНП и у разматрање су узимане максималне вредности параметара. На отпусту болесника ехокардиографски је процењена систолна и дијастолна функција миокарда леве коморе а на основу најновијих препорука Европског удружења кардиолога. Интрахоспитална смртност је обухватила смртне случајеве од дана пријема до дана отпуста. Шестомесечна смртност обухвата све смрне исходе од 30 до 180 дана од пријема болесника. Шестомесечна срчана слабост је одређена на основу података о хоспитализацији болесника са симптомима/знацима срчане слабости. У делу који се односи на статистичку анализу резултата студије прецизно су наведене коришћене методе статистичке анализе.

РЕЗУЛТАТИ РАДА

Резултати су детаљно, прегледно и систематично приказани на 14 страна, кроз 15 табела, четири графика и четири слика. На почетку је графички приказан удео болесника са дијабетесом у студији. У првој табели је приказана структура испитаника по полу и старости, присуство традиционалних фактора ризика, исхемијско време, клинички испољена срчана слабост по Killip класификацији, присуство Q зубца на пријему, атријалне фибрилације и модификовани Селвестеров ЕКГ скор. У следећој табели је приказана локализација инфарктног подручја у обе групе болесника. Упоредне карактеристике селективне коронарографије болесника су приказане у табели број 5. Јасно је представљен преглед TIMI протока у коронарним артеријама пре и након интервенције што је пропраћено приказом резолуције ST сегмента и врстом имплантираног стента. Табела број 8 упоредно приказује тестиране биохемијске параметре: ЦРП, фибриноген, ЦК-МБ, ЛДХ и БНП.

Примарни и секундарни циљеви студије су издвојени и јасно приказани у наредне две табеле. Надаље су приказани униваријантна и мултиваријантна анализа за ЦРП и фибриноген. На графикону број 2а и 2б приказано је преживљавање болесника са дијабетесом и без дијабетеса у односу на квантиле ЦРП. Такође је, табеларно и графички, приказан и композитни кумулативни исход: смрт и/или срчана слабост у шест месеци.

ДИСКУСИЈА

У овој целини су упоређени резултати студије са резултатима сличних истраживања која су објављена у водећим међународним научним часописима. Резултати добијени у студији су у сагласности са већином претходних студија, али и значајно проширују досадашња сазнања о прогностичком значају биомаркера, како појединачно тако и у комбинацији са другим клиничко-лабораторијским параметрима.

ЗАКЉУЧЦИ

На основу анализе резултата истраживања, кандидат је јасно навео закључке из којих се види да су остварени постављени циљеви студије. Најважнији закључак је да иако значајно више вредности

маркера системског инфламаторног одговора ЦРП и фибриногена у групи болесника са дијабетесом, њихов прогностички значај за интрахоспиталну и шестомесечну смртност је доказан само за групу болесника без дијабетеса. Са друге стране у групи болесника са дијабетесом је значајно мања зона некрозе али је прогноза лошија како у погледу систолне и дијастолне дисфункције леве коморе, вредности можданог натриуретичког пептида, тако и по симптомима/знацима срчане слабости.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Добијени резултати студије су у складу са постављеним циљевима из пријаве докторске дисертације:

- Утврђено је присуство класичних фактора ризика у групама болесника са и без дијабетеса.
- Сваки болесник на пријему је прегледан и одређено је постојање клиничке срчане слабости по Killip класификацији.
- Процењена је величина инфарктног подручја помоћу модификованог Селвестеровог скорa.
- Употребом биохемијских маркера одређена је величина некрозе миокарда и инфламаторног одговора након примарне перкутане коронарне ангиографије у обе групе болесника.
- Урађена је селективна коронарографија са примарном перкутаном коронарном ангиографијом, упоређени су добијени коронарограми болесника са и без дијабетеса, број стеноза, проток пре и после процедуре, врста и дужина употребљених стентова и евентуалне перипроцедуралне компликације.
- Урађена је процена систолне и дијастолне функције леве коморе код болесника обе групе на отпусту из болнице.
- Статистичком анализом је процењен утицај инфламаторног одговора на интрахоспиталну, шестомесечну смртност и срчану слабост у обе групе болесника.
- Процењен је значај ЦРП-а и фибриногена као прогностичких фактора за интрахоспиталну и шестомесечну смртност.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

На основу анализе приложене дисертације Др Вељка Милића „Прогностички значај системског инфламаторног одговора код болесника са дијабетес мелитусом тип 2 и акутним инфарктом миокарда са елевацијом СТ сегмента који су лечени примарном перкутаном коронарном интервенцијом” може се рећи да је тема докторске дисертације актуелна и да има научни и практични значај. Ови су налази већим делом у складу са резултатима претходних студија других аутора публикованих у врхунским међународним часописима, али такође представљају и оригинални научни допринос у области кардиологије. Ц-реактивни протеин и фибриноген су најдоступнији и најјефтинији маркери системског запаљења за свакодневну клиничку праксу. Као такви морају се користити у циљу процене системског инфламаторног одговора у инфаркту миокарда и након примарне перкутане коронарне интервенције, посебно за групу болесника без дијабетеса. У складу са тим се може индивидуализовати терапијски приступ болеснику.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Дисертација је у потпуности резултат самосталног рада кандидата. Кандидат је на основу клиничке праксе и проблема са којима се свакодневно среће у раду изабрао и одредио циљеве студије. Систематично је радио током дужег временског периода на сакупљању а затим и статистичкој обради података у чему га је помагао и усмеравао ментор. У доступној научној литератури нису пронађени релевантни подаци о разлици системског инфламаторног одговора између групе болесника са и без дијабетеса, како на некрозу миокарда и погоршање дијабетеса у инфаркту миокарда, тако и на запаљење које је последица саме процедуре-примарне перкутане коронарне ангиографије. Чињеница је да генетски фактори значајно утичу на системски инфламаторни одговор појединца из чега произилази да треба тежити ка индивидуализацији терапијског режима. Постојеће препоруке предлажу модалитете лечења који представљају средњу вредност резултата добијених из клинички релевантних студија. Коришћење лако доступних маркера системског инфламаторног одговора може допринети бољем балансирању терапије што доводи до поправљања прогнозе за болесника.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)



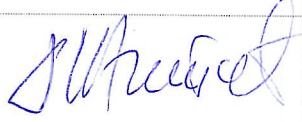


Докторска дисертација кандидата др Вељка Милића под насловом „Прогностички значај системског инфламаторног одговора код болесника са дијабетес мелитусом тип 2 и акутним инфарктом миокарда са елевацијом СТ сегмента који су лечени примарном перкутаном коронарном интервенцијом” је самостално урађена и оригинална студија која показује да коришћење биохемијских маркера инфламације има велики значај у прогнози исхода за болеснике са инфарктом миокарда. Резултати су

показали да ЦРП и фибриноген имају добар прогностички значај за смртни исход и срчану слабост након примарне перкутане коронарне интервенције само за групу болесника без дијабетеса. У групи болесника са дијабетесом и значајно интензивнијим инфламаторним одговором, ови маркери нису погасили прогностичку важност. Са друге стране ЦРП и фибриноген су јефтини и у свакодневној клиничкој пракси доступни маркери. Чињеница је да генетски фактори значајно утичу на системски инфламаторни одговор појединца из чега произилази да треба тежити ка индивидуализацији терапијског режима. Употребом лако доступних маркера системског инфламаторног одговора може се изабрати адекватнији терапијски режим за болесника што за крајни циљ има побољшање прогнозе и преживљавања.

КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовану Комисије

Датум именовања Комисије

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	Проф. Др Марина Дељанин-Илић	председник	
	кардиологија	Институт за лечење и рехабилитацију „Нишка Бања”	
	(Научна област)	(Установа у којој је запослен)	
2.	Проф. Др Милан Павловић	ментор, члан	
	кардиологија	Клиника за кардиологију КЦ Ниш	
	(Научна област)	(Установа у којој је запослен)	
3.	Проф. Др Слободан Антић	члан	
	ендокринологија	Клиника за ендокринологију КЦ Ниш	
	(Научна област)	(Установа у којој је запослен)	
4.	Проф. Др Слободан Обрадовић	члан	
	кардиологија	Клиника за кардиологију ВМА Београд	
	(Научна област)	(Установа у којој је запослен)	
5.	Проф. Др Тамара Драговић	члан	
	ендокринологија	Клиника за ендокринологију ВМА Београд	
	(Научна област)	(Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

.....