

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ ОБРАЗАЦ 6.

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА Медицински факултет Нови Сад

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

И ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовао комисију Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду на седници одржаној 17.06.2015. године</p> <p>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>Проф. др Ђорђе Поважан, пулмолог, редовни професор на катедри за интерну медицину Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду, изабран у звање редовног професора 2008. године, запослен у Институту за плућне болести Војводине, Сремска Каменица.</p> <p>Проф. др Невена Сечен, пулмолог, редовни професор на катедри за интерну медицину Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду, изабрана у звање редовног професора 2008. године, запослена у Институту за плућне болести Војводине, Сремска Каменица.</p> <p>Проф. др Зорица Лазих, пулмолог, редовни професор на катедри за интерну медицину Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу, изабрана у звање редовног професора 2006. године, запослен на Центру за плућне болести, Клинике за интерну медицине Клиничког центра Крагујевац</p>
ИИ ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Сања, Јоаким, Хромиш</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 14. 10. 1970, Нови Сад, Република Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2007. године, докторске студије клиничке медицине</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:</p>
ИИИ НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Процена ефикасности комбиноване антиинфламаторне терапије у постизању добре контроле астме у зависности од навике пушења
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација је прегледно написана на 144 странице и садржи све неопходне делове научног рада који су уобличени у десет поглавља (увод, циљ рада, хипотезе, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци, скраћенице, прилози, литература). Дисертација садржи 16 слика, 16 графикова, 39 табела, 7 прилога и цитирано је 206 литерарних навода.

В ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан у складу са садржајем истраживања.

2. Увод докторске дисертације је подељен у три целине. Прва целина се односи на астму и обухвата дефиницију, преваленцу и значај, патогенезу и контролу астме. У другом делу аутор на јасан и систематичан начин објашњава механизме дејства, ефикасност и утицај пушења на антиинфламаторну терапију астме (инхалаторне кортикостероиде, дугоделујуће бета₂ адренергичке агонисте и антагонисте леукотријенских рецептора). Трећа целина је посвећена пушењу, хемијским и фармаколошким својствима дуванског дима и никотина као и његовом утицају на астму.

3. Циљ рада је био да се утврди ефикасност антиинфламаторне терапије у постизању добре контроле астме код пушача. У ту сврху су коришћена два најчешћа терапијска модалитета: комбинација инхалаторних кортикостероида и дугоделујућих бета-2 адренергичких агониста и комбинација инхалаторних кортикостероида и антагониста леукотријенских рецептора. Групе пушача са астмом су поређене са групама непушачима са астмом. Ефикасност антиинфламаторне терапије је примарно оцењивана на основу броја пацијената код којих је постигнут основни циљ лечења астме, а то је постизање добре контроле болести. Секундарни циљеви су били утврдити број пацијената код којих је комбинована антиинфламаторна терапија довела до промене у квалитету живота и побољшању плућне функције (у односу на промену форсираног експираторног волумена у првој секунди). Циљеви рада су јасно изложени, прецизно формулисани и омогућавају доношење конкретних закључака.

4. Материјал и методе одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада у медицини. Истраживање је одобрено од стране Етичке комисије Института за плућне болести Војводине у Сремској Каменици и од Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. Пре укључења у истраживање испитаници су потписали текст Информисаног пристанка. У истраживање је укључено укупно 120 испитаника са лоше контролисаном астмом, који су подељени у две групе: групу непушача и групу пушача. Потом су пацијенти из сваке групе рандомизовани у две подгрупе, у зависности од примењене антиинфламаторне терапије (фиксна комбинација ниских доза инхалаторних кортикостероида и бета₂-адренергичких агониста дугог дејства или комбинација ниских доза инхалаторних кортикостероида и антагониста леукотријенских рецептора). Иницијално су код свих пацијената забележени антропометријски и биолошки подаци, придружена алергијска обољења, симптоми и знаци болести. Сваки пацијент је иницијално попунио упитник за контролу астме и (Asthma Control Questionnaire- ACQ) и Упитник за квалитет живота у астми "Мини Упитник за квалитет живота у астми" (Mini Asthma Quality of Life - Mini AQLQ). Свим пацијентима су иницијано урађен кожни уводни тест на стандардне инхалационе алергене и спирометријско испитивање плућне функције. Сваки пацијент је потом контролисан четири пута; приликом укључивања у студију, након 4 недеље, 12 недеља и 24 недеље и током сваког тешког или средње тешког погоршања болести. Током сваке контроле су забележени: симптоми и знаци болести, контрола астме на основу „Упитника за контролу астме“, квалитет живота на основу „Мини упитника за квалитет живота у астми, време до постизања прве контролисане недеље, појава егзацербација и лекови коришћени у лечењу погоршања и начињено спирометријско испитивање плућне функције.

5. Резултати испитивања су прегледно и стучно приказани табеларно и графички и јасно демонстрирају предходно текстуално објашњене елементе. Они произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода. Резултати су приказани прегледно,

разумљиво и на начин примерен природи података, а ради боље разумљивости подељени су у девет целина.

6. Дискусија је свеобухватна и јасно написана. Кандидат критички и аргументовано анализира резултате истраживања и компарира их са наводима из литературе. Литературни подаци су адекватно одабрани, актуелни и релевантни за извођење валидних закључака из проучаване проблематике. Коментари и тумачење резултата су логични. Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена те указује на завидно познавање проучаване проблематике уз критички осврт на актуелну литературу.

7. Закључци су јасни и прецизно дефинисани, произилазе из добро постављених циљева и примењене методологије. Потпуно су у складу са циљевима истраживања, правилно и логично су изведени из добијених резултата и прегледно изнети.

8. Литература је обимна, савремена и правилно одабрана према захтевима теме која се разматра

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

ВИ СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

1. **Hromis S**, Zvezdin B, Kopitovic I, Milutinov S, Kolarov V, Vukoja M, Zaric B. Spontaneous pneumomediastinum: ten years of our experience in diagnosis and outcome. Central European Journal of Medicine. 2014;(9):642-647. **M 23**
2. **Hromis S**; Milutinov S; Zvezdin B; Kopitovic I; Maksimovic O. Exhaled nitric oxide in assessing of asthma control in smoking patients – pilot study. Allergy 2012;67:461-1 (Meeting Abstract). **M 21**
3. Zvezdin B, Milutinov S, Tanasković I, Kojičić M, Kolarov V, **Hromiš S**, Ilić M. The frequency of sensitization to inhalatory allergens and concomitant rhinitis in asthmatic patients. Војносанитетски преглед. 2011;68(4):309-13. **M 24**
4. **Хромис С**, Куруц В, Митић И, Гојковић З, Звездин Б, Милутинов С. Утицај кортикостероида на апоптозу еозинофила у астми. Пнеумон. 2010;47:43-8. **M 51**
5. Kolarov V, Stanic J, Eri Ž, Zvezdin B, Kojičić M, **Hromiš S**. Intrathoracic malignant peripheral nerve sheath tumor with poor outcome: a case report. Bosn J Basic Med Sci. 2010;10(4):328-30. **M 23**
6. Zvezdin B, Milutinov S, Kojičić M, Hadnadjev M, **Hromis S**, Markovic M and Gajic O. A post-mortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary diseases. Chest. 2009;36:376-80. **M 21**
7. **Хромис С**, Звездин Б, Милутинов С, Обрадовић Д, Коларов В. Процена инфламације дисајних путева у астми неинвазивним методама. Пнеумон. 2008;45:51-6. **M 51**

Увидом у доступне податке комисија констатује да кандидат има 2 (два) рада реферисана у WoC-у, који су из области из које је докторска дисертација

ВИИ ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Резултати истраживања јасно и експлицитно одговарају циљевима истраживања, приказани су јасно и концизно. На основу резултата изведени су следећи закључци:

1. Непушачи су у оба терапијска модалитета имали статистички значајно бољу контролу астме од пушача
2. Непушачи су у оба терапијска модалитета брже и у већем проценту остварили добру контролу болести, али разлика није достигла статистичку значајност
3. Непушачи и пушачи су остварили статистички значајно побољшање ФЕВ1 у оба терапијска модалитета

<ol style="list-style-type: none"> 4. Додатак дугоделујућих бета2 агониста инхалатроним кортикостероидима је довео до већег пораста ФЕВ1 у односу на додатак антагониста леукотријенских рецептора 5. Пушачи су остварили статистички значајан пораст ФЕВ1 само у групи леченој антагонистима леукотријенских рецептора, али не и у групи леченој дугоделујућим бета2 агонистима 6. Значајна промена квалитета живота је остварена и у групи непушача и у групи пушача у оба модалитета лечења 7. Непушачи су у свим контролним прегледима имали бољи квалитет живота од пушача, али разлика није била статистички значајна 8. Независни предиктори постизања константно добре контроле астме током 24 недеље од почетка тремана су: БМИ ≥ 24, непушач, иницијална вредност ФЕВ1 $\geq 90\%$, иницијална вредност АЦQ $\leq 2,2$ и иницијална вредност АQLQ $\geq 4,2$
<p>ВИВИИ ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА</p> <p>Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.</p> <p>Коришћене методе у истраживању су адекватне, прихваћене и коришћене у најширој научној заједници, у потпуности одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање конкретних и квалитетних научних резултата. Уједно, поставка методологије је таква да се истраживање може поновити. Методе статистичке обраде података су адекватне и примерене циљевима. Кандидат је показао систематичан научно-истраживачки приступ анализи прикупљених података. Резултати истраживања су јасни за интерпретацију, а графички прикази и табеле доприносе прегледности резултата. У односу на постављене циљеве, резултати су приказани систематично, компарабилни су са досада објављеним студијама те детаљно обрађени и критички продискутовани.</p> <p><i>Изабрани начин приказа резултата истраживања, као и целокупно тумачење резултата истраживања су примерени, прегледно и разложно предочени. Резултати су у конзистенцији са раније објављеним радовима и студијама из области ефикасности антиинфламаторне терапије астме код непушача и пушача, те јасно протумачени од стране аутора докторске дисертације. Начин приказа и тумачење резултата су адекватни и прецизни и Комисија их оцењује позитивном оценом.</i></p>
<p>ИХ КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>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:</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме? Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе? Докторска дисертација има све елементе научно-истраживачког рада на основу којег би се истраживање могло поновити.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци? Докторска дисертација даје оригинални научни допринос у области истраживања из хроничне болести дисајних путева, астме и придружене болести зависности односно пушења. Актуелност ове теме потврђују бројне студије и истраживања која су спроведена у последњој деценији. Комплексност астме се истиче кроз постојање многобројних фенотипова који утичу на контролу болести, квалитет живота и оштећење плућне функције, као и кроз различити терапијски одговор у присуство алергена и иританаса. Пушење данас представља један од најзначајнијих узрока лоше контроле астме, због иритативног дејства дуванског дима на дисајне путеве и развоја резистенције на инхалаторне кортикостероиде. Стога је пушаче са астмом често потребно лечити комбинованом антиинфламаторном терапијом, иако је ефикасност оваквог третмана још увек недовољно испитана.</p> <p>Величина узорка докторске дисертације је у рангу са релевантним истраживањима из ове области, а</p>

методологија која је примењена је најсавременија и најчешће коришћена у публикованим студијама. Величина узорка је довољна да се на основу резултата изведу закључци којима се доказује или не доказује хипотеза. Резултати ове експерименталне студије су показали да пушачи имају лошије контролисану астму од непушача, али без сигнификантно значајнијег утицаја појединих комбинованих терапијских модалитета. Константно добру контролу астме лакше и у већем проценту постижу непушачи, док су симптоми болести израженији код пушача. Комбинована терапија доводи до значајног побољшања квалитета живота и то више у групи непушача, мада разлика не достиже статистичку значајност. Такође је ова терапија ефикасна у побољшању плућне функције, неовисно од навике пушења. Интересантно је да мултиваријантна анализа показује да су независни фактори постизања добре контроле астме БМИ \geq 24, непушачи, вредности форсираног експираторног волумена у првој секунди \geq 90%, средњи скор Упитника за контролу астме једнак или мањи од \leq 2,2 и средњи скор Упитника за квалитет живота у астми већи или једнак са 4,2.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања
Дисертација нема недостатака који би могли утицати на резултат истраживања.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана
- да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни односно измени) или
- да се докторска дисертација одбија

датум: 22. 07. 2015.

Проф. др Ђорђе Поважан

Проф. др Невена Сечен

Проф. др Зорица Лазић

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА

(два извештаја са оригиналним потписима)

КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ

У ПДФ формату на ЦД-у

НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у ПДФ формату