

**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET
NASTAVNO - NAUČNOM VEĆU**

Odboru za doktorate.-

Predmat: Stručna ocena i mišljenje o izrađenoj doktorskoj disertaciji
Mr med sci Dejana Petrovića.

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, prihvaćen je izveštaj mentora Prof. dr Marina Deljanin Ilić o izrađenoj doktorskoj disertaciji dr Dejana Petrovića iz Niša, pod odobrenim nazivom "Prognostički parametri jednogodišnjeg mortaliteta hospitaliziranih bolesnika sa srčanom insuficijencijom" i imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

- 1. Prof. dr Milan Pavlović**, predsednik, Medicinski fakultet Niš,
- 2. Prof. dr Marina Deljanin Ilić**, mentor i član, Medicinski fakultet Niš,
- 3. Prof. dr Ana Đorđević Dikić**, član, Medicinski fakultet Beograd,
- 4. Prof. dr Gordana Kocić**, član, Medicinski fakultet, Niš,
- 5. Prof. dr Lazar Todorović**, član, Medicinski fakultet, Niš,

U skladu sa ovom odlukom, komisija je pregledala doktorsku disertaciju dr Dejana Petrovića i podnosi Nastavno - naučnom veću sledeći

I Z V E Š T A J

Opšti podaci

Kandidat Mr med sci Dejan Petrović, lekar specijalista kardiologije, Načelnik Klinike za Rehabilitaciju kardio-vaskularnih bolesti Instituta "Niška Banja" i asistent na predmetu Interna medicina na Medicinskom fakultetu u Nišu, sproveo je istraživanje u Institutu "Niška Banja" u vremenu od 01. jula 2010. godine do 01. jula 2013. godine.

Odnos urađene disertacije prema prijavi i odobrenju teme

Naslov i sadržaj urađene doktorske disertacije se u potpunosti podudaraju sa odobrenom temom. Odobreni ciljevi i metodologija rada ostali su nepromenjeni.

Tehnički opis disertacije

Disertacija je napisana na 113 stranica i sastoji se od: Naslovne strane, dva obrasca "Podaci o doktorskoj disertaciji" sa rezimeom (na srpskom i engleskom jeziku), Uvoda, Radne hipoteze i ciljeva istraživanja, Materijala i metoda rada, Rezultata, Diskusije, Zaključaka, Literature, Pregleda skraćenica i Biografije, i tri nenumerisana obrasca Izjava autora u Prilozima. Teza sadrži 2 slike, 45 tabela, 22 grafikona i 232 literaturna navoda, mahom najnovije literature. Tekst je pisan u Microsoft Word 2003, font Times New Roman veličine 12 pt (pismo ćirilčno).

Karakteristike doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Dejana Petrovića pod nazivom "Prognostički parametri jednogodišnjeg mortaliteta hospitaliziranih bolesnika sa srčanom insuficijencijom" je originalan i samostalan naučni rad iz oblasti kardiologije, sa dobro postavljenim ciljevima, koji su u skladu sa zadatom temom. Disertacija obuhvata opširan prikaz najnovijih svetskih saznanja iz oblasti dijagnostike, lečenja i predviđanja ishoda bolesnika hospitalizovanih zbog srčane insuficijencije. U realizaciji istraživanja primenjivana je savremena i adekvatna metodologija. Rezultati su temeljno statistički obrađeni i dobro dokumentovani tabelama i grafikonima, a zaključci do kojih se došlo doprineće boljem dijagnostičkom postupku i lečenju hospitalizovanih bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Metodologija je adekvatna i detaljno objašnjena tako da omogućava laku proverljivost i reproduktibilnost istraživanja. U studiju je uključeno ukupno 124 uzastopna neselektovana hospitalizovana pacijenta sa simptomima srčane insuficijencije. Odmah po prijemu urađen je klinički pregled, tokom prva 24 časa nakon prijema laboratorijske analize: BNP, TnI i hsCRP mereni su u serumu našte, tokom bolničkog lečenja urađen je ehokardiografski pregled i Holter EKG-a. Pacijenti su praćeni godinu dana nakon otpusta i utvrđen jednogodišnji mortalitet. Metodologija istraživanja je detaljno opisana i zasnovana na savremenim naučnim principima i dosledno je sprovedena. Svi dobijeni podaci su sređeni i prikazani prema deskriptivnoj statističkoj metodologiji.

U **uvodnom delu** disertacije se iznose najnoviji podaci o etiologiji, patogenezi i podeli srčane insuficijencije i klasifikaciji bolesnika sa srčanom slabošću, kao i o komorbiditetima i biomarkerima u srčanoj insuficijenciji, sa posebnim težištem na prognozi preživljavanja, stratifikaciji kliničkog rizika i lečenju bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

Ciljevi istraživanja su precizno i jasno definisani:

Primarni (opšti) cilj istraživanja bio je odrediti uticaj demografskih i kliničkih parametara, biomarkera (troponin I, C-reaktivni protein, BNP), ehokardiografskih i elektrofizioloških parametara i prisustvo komorbiditeta na predviđanje ishoda bolesnika hospitalizovanih zbog srčane insuficijencije.

Specifični ciljevi istraživanja:

- Odrediti uticaj demografskih i kliničkih parametara (starosna dob, pol, broj prethodnih hospitalizacija, tahikardija, hipotenzija, NYHA funkcionalna klasa) na predviđanje ishoda bolesnika hospitalizovanih zbog srčane insuficijencije.
- Ispitati prognostički značaj biomarkera (troponin T, C-reaktivni protein, BNP) na učestalost kardiovaskularnih događaja u bolesnika hospitalizovanih zbog srčane insuficijencije.

- Odrediti uticaj ehokardiografskih parametara (veličina i sistolna funkcija leve komore, veličina i sistolni pritisak desne komore) na predviđanje ishoda bolesnika hospitalizovanih zbog srčane insuficijencije.
- Odrediti uticaj elektrofizioloških parametara (kompleksne ventrikularne aritmije i snižena varijabilnost srčane frekvence) na predviđanje ishoda lečenja bolesnika hospitalizovanih zbog pogoršanja srčane insuficijencije.
- Odrediti uticaj prisutnih komorbiditeta na predviđanje ishoda lečenja bolesnika hospitalizovanih zbog pogoršanja srčane insuficijencije.

U poglavlju **materijal i metode** opisana je institucija u kojoj je vršeno istraživanje, broj obrađenih bolesnika, podela i karakteristika grupa. Detaljno su definisani kriterijumi za uključenje (isključenje) iz studije. Dijagnoza srčane insuficijencije postavljena je na prijemu, i potvrđivana na otpustu iz bolnice, prema preporukama Evropskog udruženja za kardiologiju, a bolesnici su tokom i nakon hospitalizacije bili lečeni adekvatnom medikamentnom terapijom u skladu sa preporukama vodiča za dijagnozu i terapiju hronične srčane insuficijencije Evropskog udruženja kardiologa. Dat je detaljan opis metodologije i dijagnostičkih procedura koje u potpunosti odgovaraju najsavremenijim standardima za postavljanje dijagnoze i praćenje progresije bolesti kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, kao i pregled statističkih metoda i principa koji su korišćeni u analizi podataka.

Rezultati su prikazani tabelama i grafikonima, uz neophodno objašnjenje značajnih pokazatelja i iz njih proističućim zaključcima. Najčešći uzrok srčane insuficijencije u ispitivanoj populaciji bila je koronarna bolest (55%), zatim valvularna oboljenja (19%) i dilataciona kardiomiopatija nepoznate etiologije (19%).

Ukupan jednogodišnji mortalitet bolesnika sa srčanom insuficijencijom bio je visok (29,8%), a u grupi rehospitalizovanih pacijenata mortalitet je bio još veći (35,7%).

Koncentracija BNP je značajno veća kod pacijenata koji su imali rehospitalizacije i kod preminulih pacijenata, granično veća koncentracija TnI kod pacijenata koji su imali rehospitalizacije, kao i koncentracije TnI i hsCRP znatno veće kod preminulih u odnosu na preživele pacijente, ali nije bilo statistički značajne razlike. U ispitivanoj populaciji najčešći komorbiditeti bili su hipertenzija, koronarna bolest, dijabetes i hronična bubrežna insuficijencija. Učestalost komorbiditeta u odnosu na pol je bez značajne razlike, kod pacijenata sa rehospitalizacijom značajno su češće kompleksne ventrikularne aritmije, dok su preminuli pacijenti u odnosu na preživele imali značajno veću učestalost hronične bubrežne insuficijencije i depresiju.

U univarijantnom regresionom modelu, kao najjači nezavisni faktori rizika za rehospitalizacije, izdvojili su se pacijenti sa CVI sa skoro 5 puta većim rizikom, pacijenti sa $BNP \geq 905,77$ pg/ml sa 4,4 puta većim rizikom, pacijenti sa dijastolnom disfunkcijom sa 3,7 puta većim rizikom i pacijenti sa ventrikularnim aritmijama sa 3,5 puta većim rizikom za rehospitalizaciju.

Preminuli pacijenti imali su značajno manje vrednosti krvnog pritiska i ejskacione frakcije u odnosu na preživele pacijente i značajno veće dimenzije leve komore, vrednosti sistolnog pritiska desne komore, kompleksnost ventrikularnih aritmija, veću učestalost bloka leve grane i dužinu QTC intervala. Najznačajniji uticaj na preživljavanje ima prisustvo hronične bubrežne insuficijencije; značajno kraće preživljavanje imaju pacijenti sa depresijom, koronarnom bolešću i ventrikularnim aritmijama. Pacijenti sa dijastolnom disfunkcijom, hipotenzijom na prijemu i pacijenti sa NYHA IV imaju najkraće preživljavanje.

Univarijantnom i multivarijantnom regresionom analizom utvrđeni su najznačajniji klinički i biohemijski prognostički faktori rizika. Nezavisni prediktori jedno-godišnjeg mortaliteta bili su: koncentracija BNP, TnI, prisustvo hronične bubrežne insuficijencije i depresije, hipotenzija na prijemu, snižena vrednost ejekcione frakcije, sistolni pritisak u desnoj pretkomori, dok hsCRP ne pokazuje statističku značajnost. Značajni prediktori mortaliteta bili su i veličina leve komore i leve pretkomore, prisustvo bloka leve grane, dužina QTC intervala i veća vrednost Lown-ove klacifikacije ventrikularnih aritmija. Najbolju diskriminativnu vrednost testiranih parametara ima BNP, koji može biti značajan i nezavisan marker. Prediktivna (granična) vrednost (*Cuf-off*) za BNP bila je 905,77 pg/mL. Pored BNP, značajan i nezavisan marker može biti i sistolni pritisak u desnoj komori. Prediktivna vrednost (*Cuf-off*) za sistolni pritisak desne komore bila je 44,50 mmHg.

Diskusija rezultata je u skladu sa metodologijom drugih studija koje ispituju odnos između strukturalnih, parametarskih i funkcionalnih promena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Doktorant je diskutovao rezultate svog istraživanja poredeći ih sa rezultatima savremenih studija. Navedeni **zaključci** proističu iz rezultata rada i otvaraju nove perspektive u smislu uticaja demografskih i kliničkih parametara, biomarkera, ehokardiografskih i elektrofizioloških parametara i prisustvo komorbiditeta na predviđanje ishoda hospitalizovanih bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Poslednje poglavlje **literatura** sadrži 232 reference, uglavnom novijeg datuma.

Ocena naučnog doprinosa disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom "**Prognostički parametri jednogodišnjeg mortaliteta hospitaliziranih bolesnika sa srčanom insuficijencijom**" predstavlja originalan i samostalan naučni rad iz oblasti kardiologije sa aktuelnom i značajnom naučnom hipotezom iz koje slede adekvatni ciljevi. Za proveru naučne hipoteze postavljenih ciljeva istraživanja korišćena je odgovarajuća metodologija koja je detaljno opisana. Disertacija je napisana jasnim i preciznim stručnim jezikom i omogućava sveobuhvatni pristup temi istraživanja. U diskusiji se jasno razmatraju rezultati savremenih svetskih studija iz oblasti epidemiologije, etiologije, terapije i prognoze hospitaliziranih bolesnika sa srčanom insuficijencijom, sa posebnim osvrtom na visok mortalitet ove grupe bolesnika uz izdvajanje najjačih prognostičkih parametara jednogodišnjeg mortaliteta. Zaključci do kojih se došlo u ovom istraživanju su dragoceni i doprineće boljoj dijagnostici, prognozi, lečenju i praćenju hospitaliziranih bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenju mortaliteta.

Istraživanje kandidata Dr Dejana Petrovića predstavlja pokušaj da se odrede najjači prognostički parametri jednogodišnjeg, da se identifikuju grupe visoko rizičnih bolesnika i da se u skladu sa tim odredi način lečenja i najoptimalnija medikamentna terapija. Prema tome doktorska disertacija je aktuelna i naučno zasnovana a dobijeni rezultati predstavljaju značajan teorijski i praktični doprinos u lečenju bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

Zaključak komisije

Kandidat Mr med sci Dejan Petrović, autor doktorske disertacije pod nazivom "Prognostički parametri jednogodišnjeg mortaliteta hospitaliziranih bolesnika sa srčanom insuficijencijom" iskazao je sposobnost za korišćenje metodologije naučnoistraživačkog rada i korišćenje najsavremenije literature. Svojim originalnim radom dao je značajan doprinos potpunijem razumevanju adekvatnih i snažnih prognostičkih parametara jednogodišnjeg mortaliteta hospitalizovanih bolesnika sa srčanom insuficijencijom, dijagnostici, lečenju i praćenju

bolesnika sa srčanom insuficijencijom, koja danas predstavlja jedan od vodećih uzroka smrtnosti u svetu.

Na osnovu navedenog, komisija za ocenu doktorske disertacije prihvata i pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju, te daje predlog Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta da prihvati urađenu disertaciju i donese odluku o njenoj odbrani.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

Prof. dr Milan Pavlović, predsednik, Medicinski fakultet Niš

Prof. dr Marina Deljanin Ilić, mentor i član, Medicinski fakultet Niš

Prof. Dr Ana Đorđević Dikić, član, Medicinski fakultet Beograd

Prof. dr Gordana Kocić, član, Medicinski fakultet Niš

Prof. dr Lazar Todorović, član, Medicinski fakultet Niš

Glavni naučni doprinos doktorske disertacije

Doktorska disertacija predstavlja originalan i jedinstven naučno-istraživački rad, dobro koncipiran, sa jasno definisanim ciljevima i rezultatima od ogromnog značaja kako za naučnu javnost, tako i za kliničku praksu. Istraživanjem je pokazano da su nezavisni i snažni prediktori jednogodišnjeg mortaliteta bili koncentracija BNP, TnI, prisustvo hronične bubrežne insuficijencije i depresije, hipotenzija na prijemu, snižena vrednost ejeckione frakcije, sistolni pritisak u desnoj pretkomori, dok hsCRP ne pokazuje statističku značajnost. Rano određivanje prognostičkih parametara i komorbiditeta važnih za prognozu hospitaliziranih bolesnika sa srčanom insuficijencijom omogućiće adekvatno lečenje, praćenje i bolju prognozu pogotovo visokorizičnih bolesnika. Rezultati ove studije će u velikoj meri pomoći kliničkim lekarima da sveobuhvatno obrade bolesnike sa srčanom insuficijencijom, a što će rezultirati smanjenjem mortaliteta.

Main scientific contribution of the doctoral dissertation

Doctoral thesis represents, well-designed, original and unique scientific research, with clearly defined goals and results of great importance, both for scientific community and clinical practice. Research has shown, that independent and powerful predictors of one-year mortality, were BNP and TnI concentration, the presence of chronic renal failure and depression, hypotension on admission, reduced ejection fraction, systolic pressure in the right ventricle, whereas, hsCRP does not show statistical significance. Early determination, of important prognostic parameters and comorbidities for prognosis of hospitalized heart failure patients, will enable adequate treatment, monitoring and better prognosis, especially in high-risk group of patients with heart failure. The results of this study, represents great help for clinicians, and their comprehensive assesement of heart failure patients, which will result in mortality reduction.

Broj publikovanih radova: 15 (petnaest)

Autorski rad dr Dejana Petrovića sa SCI liste iz teme doktorske disertacije

Dejan Petrović, Marina Deljanin Ilić, Sanja Stojanović. Prognostic value of biomarkers and co-morbidities in patients with acute heart failure: one-year follow-up study. Srpski arhiv 2016; Rad prihvaćen za štampu (u prilogu potvrda Uredništva časopisa).