

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-14219/3-3, од 24.12.2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата мр рн Иване Михајловић, под називом

"Утицај операције на отвореном срцу на агрегацију тромбоцита"

Чланови комисије су:

1. **Доц. др Милић Вељовић**, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Анестезиологија и интензивно лечење, председник;
2. **Проф. др Душан Ђурић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Клиничка фармација, члан;
3. **Доц. др Татјана Вуловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, члан.

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Мр рн Ивана Михајловић рођена је у Београду 29.12.1976. године, где је завршила основну школу, Пету београдску гимназију и Фармацеутски факултет Универзитета у Београду. Обавила је обавезан фармацеутски стаж, положила стручни испит у Министарству здравља и Државни стручни испит у Министарству државне управе и локалне самоуправе.

Запослена је у Агенцији за лекове и медицинска средства Србије од 2005. године, и даље. Учествовала је на више научних конгреса у земљи и иностранству.

Докторске академске студије уписала је школске 2006/2007 на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје: Клиничка и експериментална фармакологија. Положила је све програмом предвиђене испите докторских академских студија и након треће године докторских академских студија положила је усмени докторантски испит 18.02.2010. са оценом осам.

Активно говори енглески, и служи се руским језиком и познаје рад на рачунару.

2.2 Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: "Утицај операције на отвореном срцу на агрегацију тромбоцита"

Предмет: Одређиваће се број тромбоцита и њихова агрегациона способност (мерењем величине AUC која се очитава на Multiplate® апарату) односно вијабилност тромбоцита постоперативно у односу на преоперативни период код болесника подвргнутих реваскуларизацији миокарда. Одговарајућом математичком обрадом два података - броја тромбоцита и AUC одредиће се број тромбоцита који одговара једној јединици AUC и то и пре и након операције што показује агрегациону моћ тромбоцита па на основу тога ће се показати и њихова вијабилност.

Хипотеза: После операције на отвореном срцу ради реваскуларизације миокарда долази до статистички високо значајног пада броја тромбоцита у постоперативном периоду у односу на преоперативни период. Мерењем AUC и квантификацијом броја тромбоцита по једној јединици AUC може се установити да смањење броја тромбоцита у постоперативном периоду не утиче на агрегациону моћ тих тромбоцита, и не утиче на постоперативно крварење. Квантификацијом дејства четири испитивана агреганта могу се установити њихови различити ефекти на агрегацију тромбоцита, од којих ће се неки међусобно и статистички значајно разликовати.

2.3 Подобност кандидата: Кандидат је публикувао 4 рада у целости у научним часописима од чега је у једном и први и једини аутор чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

1. **Mihajlović I.** Razlika između embrionalnih i adultnih matičnih ćelija. Medicinski časopis (ISSN 0350.1221. UDK61), 2007; 31(2): 16-19. **Часопис није категорисан за 2007. год.**
2. Janković S, Kostić M, Radosavljević M, Tešić D, Stefanović-Stoimenov N, Stevanović I, Raković S, Aleksić J, Folić M, Aleksić A, **Mihajlović I**, Biorac N, Borlja J, Vučković R. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition. Vojnosanit Pregl 2009; 66(7): 556-562. **M23=3 бода**
3. Veljović M, **Mihajlović I**, Subota V, Antunović M, Jevđić J. Udovičić I, Popadić A, Vulović T. Effect of pretreatment with omega-3polysaturated fatty acids (PUFAs) on hematological parameters and platelets aggregation in patients during elective coronary bypass grafting. Vojnosanit Pregl 2013; 70(4): 396-402. **M23=3 бода**
4. **Mihajlović I.** Platelets: their physiological and patophysiological role and therapeutic use of antiplatelet drugs. Medical Data 2014; 6(3): 267-273. **M52=1.5 бод**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

У литератури има података о смањењу броја тромбоцита код болесника са операцијама на отвореном срцу ради реваскуларизације миокарда али ти резултати широко варирају. Тако нпр. најмање смањење износило је 11.5% а највеће 57.3%.

Међу свим елективним кардиохируршким операцијама реваскуларизација миокарда је најзаступљенија. Код кардиохируршких интервенција због хемодилуције, хипотермије, проласка кроз мембрански оксигенатор долази до пада броја крвних ћелијских елемената што је нарочито изражено за број тромбоцита. Смањен број тромбоцита и њихова смањена активност могу представљати потенцијалну опасност од интра и постоперативног губитка крви.

У литератури има више општих, а мање конкретних података који би квантификовали проблем броја и агрегације тромбоцита. Зато је наш циљ у оквиру ових испитивања да се утврди проценат смањења броја тромбоцита код пацијената са реваскуларизацијом миокарда као и да се на основу AUC (површине под кривом као мером јачине агрегације тромбоцита) и броја тромбоцита које агрегира једна јединица AUC одреди њихова вијабилност.

Multiplate[®] је нова метода за одређивање јачине агрегације тромбоцита и пружа велике могућности за квантификацију њихове функције. У том смислу веома корисни су подаци који су установили да величина AUC (Area under the Curve - површина испод криве) зависи не само од броја тромбоцита већ и од сваког од четири испитивана агреганта: аденозин дифосфата (ADP-тест), арахидонске киселине (ASPI-тест), колагена (COL-тест) и пептида за активирање тромбинских рецептора (TRAP-тест).

2.5 Значај и циљ истраживања

Значај студије

Математички ће бити обрађени подаци о броју трмбоцита (лабораторијски се мере) као и подаци добијени са Multiplate[®] апарата и то површина испод AUC-а, као и израчунавање броја тромбоцита који одговарају једној агрегационој јединици AUC. Међусобна квантификација наведених података омогућиће да се математичком обрадом података на овај начин бројчано покаже да је агрегациона функција тромбоцита постоперативно остала иста без обзира на смањен број тромбоцита након операције, тј. да су ти тромбоцити задржали исту или мању агрегациону функцију. Истовремено, установиће се да сваки од 4 примењена агреганта испољава неједнаку агрегациону активност, што ће математичком обрадом бити и квантификовано.

Хипотезе и циљеве студије

Радне хипотезе

1. После операције на отвореном срцу ради ревскуларизације миокарда доћи ће до статистички високо значајног пада броја тромбоцита у постоперативном периоду у односу на преоперативни период.
2. Мерењем АУС и квантификацијом броја тромбоцита по једној јединици АУС установиће се да смањење броја тромбоцита не утиче у постоперативном периоду на смањење агрегације тромбоцита.
3. Квантификацијом дејства четири испитивана агреганта установиће се њихови различити ефекти на агрегацију тромбоцита, од којих ће се неки међусобно и статистички значајно разликовати

Циљеви истраживања

1. Израчунати средње вредности броја тромбоцита пре и после операција на отвореном срцу болесника.
2. Израчунати АУС за четири испитивана агреганта, израчунати средње вредности горње и доње границе осетљивости методе и упоредити добијене резултате.
3. Израчунати број тромбоцита које агрегира једна јединица АУС у постоперативном периоду у односу на преоперативни период, и израчунати величину АУС у односу на постоперативни пад броја тромбоцита на основу чега ће се добити увид у њихову вијабилност.
4. Израчунати међусобну јачину дејства испитаних агреганата у односу на најјачи приказан као 100%.

2.6 Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Када је у питању проблем смањења броја тромбоцита као и њихове активности код операција на отвореном срцу у литератури најчешће постоје само општи подаци (нпр. да је њихов број смањен), а много мањи број радова са бројчаним подацима, док нема података о њиховој упоредној преоперативној и постоперативној активности.

При томе треба имати у виду да нико до сада није квантификовао постоперативну вијабилност тромбоцита на основу математичке обраде три параметра - броја тромбоцита, јачине њихове агрегације мерене преко АУС, и израчунавањем броја тромбоцита које агрегира једна јединица АУС у постоперативном периоду у односу на преоперативни период.

2.7 Методе истраживања

А. Врста студије

По својим битним карактеристикама ово је проспективна опсервациона студија типа „пре и после“.

Б. Популација која се истражује

Истраживање ће бити обављено у Клиници за анестезиологију и интензивну негу Војномедицинске академије као проспективно и опсервационо истраживање типа „пре и после“. Истраживање ће одобрити Етички комитет Војномедицинске академије.

У истраживање ће бити укључено 20 пацијената код којих је индикована реваскуларизација миокарда са применом вантелесног крвотока, старосне доби од 30 година и више, различитог пола, синусног срчаног ритма и стабилних хемодинамских проперативних карактеристика.

В. Узорковање

У овом истраживању ће постојати само једна група пацијената, код које ће се параметри агрегације тромбоцита упоређивате пре и после хируршке интервенције на отвореном срцу, уз употребу екстракорпоралног крвотока.

Агрегација тромбоцита *ex vivo* одређиваће се МЕА (multiple electrode agregometry) методом пре почетка вантелесног крвотока и два сата након завршетка интервенције.

Г. Варијабле које се мере у студији

У студији ће бити измерене разлике у броју тромбоцита пре- и постоперативно, агрегациона моћ агреганата, њихова узајамна јачина и број тромбоцита који агрегира једна јединица АУС у свим наведеним случајевима.

На основу тога, биће израчунати следећи параметри: (1) величина АУС, (2) горња и доња границу очитаних вредности, и (3) број тромбоцита које агрегира 1 јединица АУС и квантификација међусобне активности агреганата на агрегацију тромбоцита: аденозин дифосфата (ADP-тест), арахидонске киселине (ASPI-тест), колагена (COL-тест) и пептида за активирање тромбинских рецептора (TRAP-тест).

Д. Снага студије и величина узорка

Снага студије треба да буде 80% а вероватноћа грешке првог типа ($\alpha = 0,05$). Разлика између преоперативног и постоперативног периода утврдиће се применом т-теста. Прелиминарни резултати указују да је средња вредност броја тромбоцита (преоперативни статус) око 250 ($\times 10^9/L$) уз девијацију од 20%. После интервенције очекује се пад вредности тромбоцита од 20%. На основу изнетих података, произилази да је потребан број пацијената у групи минимално 17.

Б. Статистичка обрада података

Подаци ће бити презентовани као средње вредности са стандардном девијацијом, а значајност разлике између преоперативног и постоперативног периода биће анализирана т-тестом. Код израженог варијабилитета неких података, користиће се Wilcoxon и Mann-Whitney U тест. За разлику између више група користиће се Kruskal-Wallis тест. Вредности p мањи од 0.05 сматраће се као статистички значајне. Обрада података биће остварена употребом комерцијалног статистичког софтвера – Stat for Windows, R.4.5 Software package.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Од добијених резултата очекује се да допринесу разјашњењу три проблема који су до сада били везани за: (1) пад броја тромбоцита, (2) смањење њихове активности (вијабилности), и за (3) неједнако дејство агреганата на агрегацију тромбоцита у постоперативном у односу на преоперативни период.

1. У литератури постоје подаци да код операција на отвореном срцу ради реваскуларизације миокарда долази до значајног пада броја тромбоцита у постоперативном периоду. Међутим, ти резултати значајно варирају крећући се од 11.5% до 57.3%. Очекује се да ће пад тромбоцита бити око 50%, што је у међувремену установљено и од стране неких других аутора. Овим ће бити дат допринос бољем сагледавању смањења броја тромбоцита код ове категорије болесника.
2. Очекује се да је за утрошак једне јединице агреганта преоперативно потребно 3.4 тромбоцита а постоперативно само 2.6 што је статистички високо значајно. Такође се очекује да 50% тромбоцита преосталих после хируршког захвата испољи 76% активности у односу на преоперативни период узет као 100%. Насупрот томе 50% тромбоцита који се дегранулирају у току хируршког захвата испољава само 24% од укупне преоперативне активности узете као 100%. На тај начин очекује се да се установи да за време операција на отвореном срцу ради реваскуларизације миокарда долази до дезинтеграције оне половине од укупног броја тромбоцита са мањом агрегационом способношћу и обратно, преосталих 50% тромбоцита испољава 76 % од њихове укупне преоперативне активности узете као 100%.
3. Очекује се да четири испитивана агреганта испоље неједнако дејство на агрегацију тромбоцита. Претпоставка је да величина AUC зависи не само од броја тромбоцита већ и од сваког од четири испитивана агреганта: аденозин дифосфата (ADP-тест), арахидонске киселине (ASPI-тест), колагена (COL-тест) и пептида за активирање тромбинских рецептора (TRAP-тест).

Очекује се да студија буде од фундаменталног и практичног значаја. У фундаменталном погледу сазнало би се да ли преостали део тромбоцита после операције на отвореном срцу испољава статистички високо значајно већу агрегациону моћ у односу на део који се распада, што би у практичном погледу значило да би они могли да спрече ризик од интраоперативног и постоперативног крварења у тим условима.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Међу свим елективним кардиохируршким операцијама у свету као и у нашој земљи, ревакуларизација миокарда је најзаступљенија. Код тих болесника са операцијом на отвореном срцу ради ревакуларизације миокарда у постоперативном периоду долази до значајног пада броја тромбоцита и смањења њихове активности. У литератури има више општих, а мање конкретних података о томе, па ти параметри нису довољно квантификовани. Зато је наш циљ у оквиру ових испитивања да се утврди проценат смањења броја тромбоцита код те категорије болесника, као и да се на основу AUC (површине под кривом као мером јачине агрегације тромбоцита), и преко израчунавања броја тромбоцита које агрегира 1 јединица AUC одреди њихова вијабилност и квантификација међусобне активности агреганата на агрегацију тромбоцита: аденозин дифосфата (ADP-тест), арахидонске киселине (ASPI-тест), колагена (COL-тест) и пептида за активирање тромбинских рецептора (TRAP-тест). Овом математичком обрадом би се извршила до сада неурађена квантификација смањене вијабилности тромбоцита након операција на отвореном срцу у односу на преоперативни период.

2.10 Предлог ментора

За ментора се предлаже Доц. др Добривоје Стојадиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Хирургија.

2.11 Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Клиничка и експериментална фармакологија

2.12 Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Милић Вељовић**, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Анестезиологија и интензивно лечење, председник;

2. **Проф. др Душан Ђурић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан;

3. **Доц. др Татјана Вуловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова мр рн Ивана Михајловић, испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен, а научна методологија јасна и прецизна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од научног и практичног значаја јер код болесника са операцијом на отвореном срцу ради реваскуларизације миокарда у постоперативном периоду долази до значајног пада броја тромбоцита и смањења њихове активности па ће се одговарајућом математичком обрадом броја тромбоцита и АУС-а (мера јачине агрегације тромбоцита) израчунати број тромбоцита који одговара агрегационој способности једне јединице АУС преоперативно и постоперативно и на основу тога ће бити квантификована њихова вијабилност, што представља ново сазнање.
4. Комисија предлаже Наставно - научном већу Факултета медицинских наука универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата мр рн Иване Михајловић, под називом "**Утицај операције на отвореном срцу на агрегацију тромбоцита**" и одобри њену израду.

Доц. др Милић Вељовић, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Анестезиологија и интензивно лечење,
председник

Проф. др Душан Ђурић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Клиничка фармација, члан

Доц. др Татјана Вуловић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, члан

У Крагујевцу, 15.01.2015.