

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО			
25.01.18			
Бр. ред.	Број	Повтор.	Вредност
05	713/1-1		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-689/43, од 05.07.2017. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Јелене Стефановић Нешковић, под називом:

„Утицај системске склерозе на функцију десне коморе и десне преткоморе испитивањем ехокардиографских и електрокардиографских параметара”

Чланови комисије су:

1. Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. Проф. др Бранко Белеслин, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. Проф. др Александра Томић-Лучић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
4. Доц. др Мирјана Веселиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
5. Проф. др Горан Давидовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата Др Јелена Стефановић Нешковић

Др Јелена (Радојко) Стефановић Нешковић рођена је 24.11.1979. године у Нишу. Основну школу и Гимназију завршила је у Нишу са одличним успехом. Дипломирала је на Медицинском факултету у Београду 2007. године. Професионалну каријеру започела је у Војномедицинском центру Славја као волонтер 2007. године, где је 2008. године запослена на одређено време од 6 месеци, а потом и на неодређено време. Након тога, од 2009. године ради у Центру за војну хитну помоћ и кућно лечење до 2012. године. Од 2012. до 2017. године је на специјализацији из интерне медицине у Војномедицинској академији. Завршила је специјализацију из интерне медицине 29.06.2017. године са одличним успехом. Од 25.07. 2017. године ради као интерниста у Клиници за кардиологију у Војномедицинској академији.

Академску специјализацију из кардиологије завршила на Медицинском факултету у Београду са темом „Прехоспитална улога клопидогрела код пацијената са акутним инфарктом миокарда лечених примарном ангиопластиком,.. Специјализацију из интерне медицине започела 09.04.2012. године на Војномедицинској академији у Београду. Завршила специјализацију 29.06.2017. године.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Утицај системске склерозе на функцију десне коморе и десне преткоморе испитивањем ехокардиографских и електрокардиографских параметара“.

Предмет: Испитивање функције десне коморе и десне преткоморе помоћу ехокардиографских и електрокардиографских параметара.

Хипотеза: Ехокардиографски и електрокардиографски параметри ремоделовања десног срца представљају ране прогностичке знаке захваћености срца у системској склерози.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у часопису категорије М52 у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације:

Stefanović Nesković J, Grdinić A, Nešković B. Role of prehospital administration of clopidogrel treatment in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation with primary coronary angioplasty. MD-Medical Data 2015; 7(3): 211-218. **M52.**

2.4 Преглед стања у подручју истраживања

Компликације на срцу су најчешће препознатљив проблем и значајан узрок морбидитета код болесника са системском склерозом (SSc). Присуство срчаних нежељених догађаја је лош прогностички знак и један је од водећих узрока смртности код пацијената са ССц. Компликације на срцу могу бити примарне и секундарне. Примарне компликације на срцу се развијају као директна последица SSc, могу се манифестовати као аутономна неуропатија (манифестује се синусном тахикардијом), фиброза миокарда, сужење малих интрамиокардних грана коронарних артерија, фиброза перикарда са или без перикардног излива и ређе, као валвуларна болест.

Секундарне компликације на срцу могу се манифестовати као последица плућне артеријске хипертензије (ПАХ), интерстицијске болести плућа и болести бубрега.

За детекцију оштећења миокарда код пацијената са SSc, у свакодневном клиничком раду користе се велики број неинвазивних метода, али су најприступачније електрокардиографија и ехокардиографија.

Већ дуги низ година, десна комора се сматра мање важном код срчаних обољења у односу на леву комору. У новије време, велики број истраживања користило је параметре функције десне коморе за процену у лечењу и прогнози многих срчаних болести, као што су конгестивна срчана инсуфицијенција, аритмија и изненадна срчана смрт.

Ехокардиографија је доступна, неинвазивна техника, јефтинија од других техника и користи се за процену функције десне коморе.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај овог истраживања је рано откривање системске склерозе (SSc) у периоду пре манифестног оштећења појединих органа или система. Помоћу електрокардиографских показатеља и ехокардиографског прегледа пратићемо промене ремоделовања десног срца у циљу ранијег откривања срчаних компликација.

Циљ студије:

1. Испитивање утицаја системске склерозе на функцију десне коморе и десне преткоморе ехокардиографским и електрокардиографским параметрима.
2. Корелација ових промена са биохемијским и имунолошким показатељима болести, као и са функцијом плућа, оштећењем капилара и променама на кожи (Роднан скор).

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Недавне студије сугеришу да су функције десне и леве коморе смањене код болесника са SSc и да су повезане са морбидитетом. Доказано је да мере систолне функције десне коморе, као што су покретљивост прстена трикуспидалног залистка (TAPSE), фракционо скраћење десне коморе (FAC), контрактилност десне коморе преко TEI индекса, S талас, корелирају са смањеним преживљавањем. Познато је да су увећане десна преткомора и десна комора у SSc директно повезане са симптомима и знацима срчане инсуфицијенције и морталитетом. Величина десне преткоморе је у корелацији са нежељеним догађајима у плућној артеријској хипертензији (PAH). У недавној студији показано је да неинвазивне мере плућне васкуларне резистенције предвиђају плућну артеријску хипертензију (PAH) у SSc.

Повећане концентрације натриуретских пептида (BNP) у плазми могу бити повезане са повећаним ризиком од плућне хипертензије, што је пропорционално величини дисфункције десне коморе. Неке студије су откриле да се срчане манифестације јављају и у дифузном и лимитираном облику SSc, док према другим студијама, преваленција је већа у дифузном облику болести, а да је ДССц је повезана са значајним морбидитетом и морталитетом.

Добијени резултати у скорашњем истраживању открили су да су болесници са SSc са раним облицима болести имали најмању концентрацију BNP-а, док су се нивои овог маркера повећавали паралелно са напредовањем болести.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Опсервациона студија пресека.

2.7.2. Популација која се истражује

Испитивање укључује 40 болесника оба пола, са новооткривеном системском склерозом, као и болеснике код којих је болест раније дијагностикована, а долазе током 2016. године на контролне прегледе. Поред њих, обавиће се ултразвучни преглед срца једнаком броју испитаника одговарајућег пола и година, који су до тренутка испитивања били потпуно здрави (контролна група).

2.7.3. Узорковање

Сви испитаници биће подељени у две групе:

Група I - Болесници са SSc

Група II- Контролна група – здрава популација са одсуством SSc, који немају симптоме и знакове кардиоваскуларног обољења, дијабетес, бубрежну инсуфицијенцију или хроничну опструктивну болест плућа.

Укупан број болесника је 80 (у свакој групи по 40 болесника).

2.7.4. Варијабле

Обележја посматрања:

Независне варијабле:

- Клиничка класификација:
 - дифузна системска склероза
 - лимитирана системска склероза

Зависне варијабле:

- Електрокардиографски параметри:
 - хипертрофија десне коморе,
 - проширење десне преткоморе,
 - блок десне гране - комплетан или инкомплетан,
 - QT интервал,
 - QTc- кориговани QT интервал;
- Ехокардиографски параметри:
 - дебљина зида десне коморе,
 - величина десне коморе на крају систоле и дијастоле,
 - ејекциона фракција десне коморе у процентима,
 - величина десне преткоморе на крају дијастоле,
 - покретљивост прстена трикуспидалног залистка (TAPSE),
 - проток крви преко трикуспидалног залистка током дијастоле путем пулсног Доплера: Е и А талас,
 - проток крви преко трикуспидалног залистка путем Ткивног Доплера - (TDI),
 - време децелерације – над трикуспидалним залистком (DT),
 - максимална брзина протока крви преко трикуспидалног залистка у систоли код присуства регургитације на трикуспидалном залистку,

- систолни притисак у десној комори и плућној артерији,
- плућна васкуларна резистенција,
- контрактилност десне коморе преко ТАИ индекса,
- присуство излива у перикарду.
- Параметри плућне функције (спирометрија):
 - форсирани витални капацитет (FVC),
 - форсирани експиријумски волумен у првој секунди (FEV1),
 - однос FEV1/ FVC
 - дифузијски капацитет за угљен-моноксид (DLCO),
 - однос FVC/DLCO
- Роднан скор – степен раширености промена на кожи:

Болест се класификује на основу обима и тежине задебљања коже. Цело тело подељено је на 16 зона и у свакој зони мери се дебљина коже. Користи се скала од 0-4: 0-нормална кожа, 1 - благо задебљање, 2 - умерено, 3 - изражено задебљање са могућношћу да се кожа обухвати прстима. 4 - изражено задебљање са немогућношћу да се кожа обухвати прстима. Максималан број бодова износи 128.

Када су присутна задебљања коже изнад лактова, колена и на грудима говори се о дифузном облику системске склерозе.

Болесник са задебљањима коже која су ограничена на лице, подлактице, руке и прсте има ограничену форму системске склерозе.

- Капилароскопија – степен оштећења капилара:

Капилароскопија је једноставна, сигурна и безболна метода проучавања малих крвних судова коже. Прегледом се процењује стање капилара испод нокатне плоче. Основна опрема за капилароскопски преглед је увеличавајући инструмент, извор хладног светла и кап парафинског уља, коју лекар ставља на руб нокатне плоче, ради боље визуелизације капилара. Значај капилароскопије као дијагностичке методе је у раном откривању, праћењу прогресије системске болести, као и у праћењу ефеката одговарајућих вазоактивних лекова, који се стандардно примењују у системским болестима везивног ткива.

- Лабораторијске анализе:
 - седиментација,
 - С-реактивни протеин (CRP),
 - комплетна крвна слика и биохемија,

- антинуклеарна антитела (ANA),
- анти топоизомераза I (anti SCI 70 At),
- антицентромерна антитела (ACA),
- мождани натриуретски пептид (BNP).

Збуњујуће варијабле:

- старост
- пол
- пушење
- артеријска хипертензија
- инфаркт миокарда
- хронична опструктивна болест плућа
- тромбоемболија плућа
- друге системске болести: системски еритемски лупус, реуматоридни артритис, дерматомиозитис.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Анализом прелиминарних резултата и релевантних литературних података за планиране клиничке и лабораторијске параметре и одговарајуће статистичке методе, утврђено је да се захтевани ниво статистичке снаге студије $\geq 0,80$ (80%) може постићи уз предвиђену минималну величину узорка од 40 испитаника у свакој групи.

2.7.6. Статистичка обрада података

Добијени подаци биће обрађени у статистичком програму PASW (SPSS, верзија 18). Континуиране нормално дистрибуиране варијабле биће представљене као средње вредности±стандардне девијације, а асиметричне варијабле као медијане (интерквартилни распони). Категоричке променљиве представимо као апсолутне или релативне фреквенце. За поређење континуираних варијабли биће коришћени Студент-ов Т тест или Mann–Whitney U тест, а за поређење категоријских варијабли Fisher's exact или Chi-square тест. Значајне корелација испитаћемо Spearman-овом и Pearson-овом анализом. Независне асоцијације провериће се мултиваријантном регресионом анализом, а потенцијал појединих маркера у предвиђању ризика за развој срчаних манифестација провериће се логистичком регресионом и анализом ROC кривих. Добијене разлике сматраће се значајним за $p < 0,05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Без обзира на велики напредак у лечењу болесника са системском склерозом, проценат кардиоваскуларних компликација код ових болесника је још увек релативно висок. Рано откривање системске склерозе (SSc) у периоду пре значајног оштећења појединих органа или система, заокупља пажњу многих истраживача. Очекује се да праћењем промена ремоделовања десног срца помоћу електрокардиографских показатеља и ехокардиографског прегледа дође до ранијег откривања срчаних компликација. Због тога смо започели ово истраживање које ће пратити промене ремоделовања десног срца помоћу електрокардиографских показатеља и ехокардиографског прегледа у циљу ранијег откривања срчаних компликација.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Циљ овог истраживања је да испита утицај системске склерозе на функцију десне коморе и десне преткоморе ехокардиографским и електрокардиографским параметрима. Имајући у виду да је SSc доживотна болест, не може се излечити, а знајући да промене у миокарду значајно погоршавају прогнозу болесника, раним откривањем срчаних компликација и одговарајућом терапијом може се утицати на њен ток и побољшати квалитет живота оболелих и то најбоље у стадијуму преклиничке миокардне системске склерозе.

3. Предлог ментора

За менторе се предлажу **пк проф. др сц. мед. Милан Петронијевић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Реуматологија са имунологијом и **проф. др сц. мед. Анђелка Ристић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Интерна медицина.

Предложени наставници испуњавају услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови **пк проф. др Милана Петронијевића**:

1. Komatina N, Lepić T, Labović B, Stevović T, **Petronijević M**, Radovinović Tasić S, Obradović D. Relapse of Takayasu arteritis as a cause of suicidal poisoning and

- subsequent major ischemic stroke successfully treated with thrombolytic therapy. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(8): 788–792.
- Milovanovic DR, Stanojevic Pirkovic M, Zivancevic Simonovic S, Matovic M, Djukic Dejanovic S, Jankovic SM, Ravanic D, **Petronijevic M**, Ignjatovic Ristic D, Mladenovic V, Jovanovic M, Nikolic Labovic S, Pajovic M, Djokovic D, Petrovic D, Janjic V. Parameters of Calcium Metabolism Fluctuated during Initiation or Changing of Antipsychotic Drugs. *Psychiatry Investig*. 2016 Jan;13(1):89-101.
 - Ristić GG, Subota V, Lepić T, Stanisavljević D, Glišić B, Ristić AD, **Petronijević M**, Stefanović DZ. Subclinical Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis and Low Cardiovascular Risk: The Role of von Willebrand Factor Activity. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0130462
 - Petronijevic N, Sopta J, Doknic M, Radonjic N, **Petronijevic M**, Pekic S, Maric N, Jasovic-Gasic M, Popovic V. Chronic risperidone exposure does not show any evidence of bone mass deterioration in animal model of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Oct 1;46:58-63.
 - Ristić GG, Lepić T, Glisić B, Stanisavljević D, Vojvodić D, **Petronijević M**, Stefanović D. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1076-81.
 - Petronijević M**, Petronijević N, Ivković M, Stefanović D, Radonjić N, Glisić B, Ristić G, Damjanović A, Paunović V. Low bone mineral density and high bone metabolism turnover in premenopausal women with unipolar depression. *Bone*. 2008; 42(3):582-90.

Радови проф. др Анђелке Ристић:

- Mladenovic Z, Djordjevic-Dikic A, Tavciovski D, **Angelkov-Ristic A**, Jovic Z, Djuric P. The additive diagnostic role of coronary flow reserve in noninvasive evaluation of coronary stenosis on left descending artery previously detected by multislice computed tomography. *Echocardiography*. 2013 Mar;30(3):338-44.
- Brdareski Z, Djurović A, Susnjar S, Zivotić-Vanović M, **Ristić A**, Konstantinović L, Vucković-Dekić L, Tankosić M. Effects of a short-term differently dosed aerobic exercise on maximum aerobic capacity in breast cancer survivors: a pilot study. *Vojnosanit Pregl*. 2012 Mar;69(3):237-42.

4. Научна област дисертације

Медицина, Интерна медицина

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. Проф. др Бранко Белеслин, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. Проф. др Александра Томић-Лучић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
4. Доц. др Мирјана Веселиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
5. Проф. др Горан Давидовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

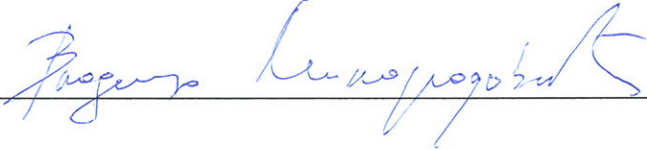
На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Јелене Стефановић Нешковић, Комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита функцију десне коморе и десне преткоморе помоћу ехокардиографских и електрокардиографских параметара код болесника са системском склерозом.

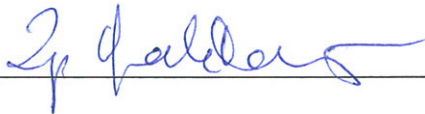
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Јелене Стефановић Нешковић са називом „Утицај системске склерозе на функцију десне коморе и десне преткоморе испитивањем ехокардиографских и електрокардиографских параметара“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

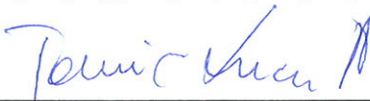
Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



Проф. др Бранко Белеслин, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан




Проф. др Александра Томић-Лучић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу а ужу научну област Интерна медицина, члан



Доц. др Мирјана Веселиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



Проф. др Горан Давидовић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, 21.08.2017.