

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-2798/3-3, од 26. 03. 2013. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Др Милене Грубише, под називом:

„Значај концентрације фосфолипазе А2 у серуму за предвиђање коронарних догађаја код пацијената са функционално значајним стенозама коронарних артерија“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
2. **Проф. др Милоје Томашевић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина,
3. **Проф. др Светлана Апостоловић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Милена Грубиша је рођена 24.10.1981. године у Крагујевцу. Након завршене основне школе и Прве крагујевачке Гимназија са одличним успехом, школске 2000/2001 год уписала је Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу и исти завршила 28.12.2006.године са просечном оценом 9.60. Након обављеног приправничког стажа у КЦ “Крагујевац” положила је стручни испит за доктора медицине 31.јула 2007.године.

У току студија била је демонстратор на предмету Патолошка физиологија у трајању од три године (2004-2007.година), а након студија је обављала волонтерски стаж у Центру за ургентну медицину КЦ “Крагујевац” у трајању од годину дана. Од јануара 2008. године запослена је у Центру за ургентну медицину КЦ “Крагујевац” на неодређено време, најпре као клинички лекар, а у марту 2010.године решењем Министарства здравља одобрена је специјализација из Интерне медицине коју је уписала у мају 2010. годиине на Медицинском факултету у Крагујевцу.

Докторске академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписала је 2007. године, смер Клиничка и експериментална Интерна медицина, усмени докторски испит положила је 02.03.2011.год. са оценом 9.

У току завршне године студија, као и у току обављања обавезног медицинског стажа, завршила је курс пружања хитне медицинске помоћи. Учествовала је на више конгреса студената медицинских наука Србије и Црне Горе Будва од 2004-2007.год, као и на

Европском конгресу о срчаној инсуфицијенцији 2012.год. у Београду. Учесник је бројних континуираних едукација из области опште медицине, ургентне медицине и интерне медицине. Члан Српског лекарског друштва од 2007.године.

Др Грубиша говори енглески и немачки језик, познаје рад на рачунарима. Била је активни спортиста у периоду од 1992-2007. год, када је наступала за КК “Раднички“ Крагујевац, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, као и за репрезентацију Југославије на Street ball турнирима 1997. и 1998. године где је освојила титулу вицешампиона света.

Репрезентативне референце:

2.2.Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Значај концентрације фосфолипиде А2 у серуму за предвиђање коронарних догађаја код пацијената са функционално значајним стенозама коронарних артерија“

Предмет: Испитивање корелације између вредности плак теста и функционалне значајности стенозе код пацијената са ангиографски граничним лезијама, као и њихов утицај у предвиђању великих коронарних догађаја и кардиоваскуларне смрти у једногодишњем периоду праћења код пацијената који су подвргнути оптималној медикаментној терапији

Хипотеза: Повишен ниво фосфолипиде А2 код пацијената са функционално значајним стенозама а који су на оптималној медикаментној терапији, доводи до учесталије појаве акутног коронарног синдрома у односу на групу пацијената са нормалним нивоом фосфолипиде А2.

2.3. Подобност кандидата

Кандидату је објављен један рад у целини за штампу у рецензираном часопису, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

М.Грубиша, М.Тасић, М.Срећковић, Д.Николић, Д.Вуловић. Приказ веома касне стент тромбозе након прекида двојне антиагрегационе терапије. Медицински часопис (Крагујевац) 2013; 47(2): 91-95 **M53=1 бод**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

У доступној литератури нема радова којима се обједињује процена нестабилности плака и његове функционалне значајности. Након студије ФАМЕ I поуздано је докázано да третман искључиво хемодинамски значајних лезија, а не и ангиографских, доводи до клиничког побољшања коронарне болести и смањења потребе за поновним ревакуларизационим процедурама. Први резултати ФАМЕ II студије доносе сазнања о непостојању статистички значајне разлике у великим коронарним догађајима и преживљавању током прве године код пацијената третираних ПЦИ процедурама у односу на групу са оптималном медикаментном терапијом, што се не односи на квалитет живота и потреба за ревакуларизацијом.

ФАМЕ I, ФАМЕ II студије недвосмислено доказују значај третирања искључиво функционално значајних лезија при чему оптималан медикаменти приступ не показује инфериорност у односу на ПЦИ процедуре у третману стабилне ангине пекторис. Немогућност процене нестабилности плака при рутинској коронарографији и инвазивном функционалном испитивању стеноза, чини ове веома скупе инвазивне процедуре

инсуфицијентним, пре свега у популацији пацијената који се медикаментно третирају. Плак тест којим се доказује ниво фосволипазе A2 у серуму представља поуздан параметар процене нестабилног плака.

У литератури, такође, не постоји јасно дефинисана веза између степена стенозе коронарног крвног суда на месту присуства атеросклеротског плака и његове потенцијалне нестабилности. Не постоје ни подаци о нестабилности плака и функционалне значајности лезије.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

У досадашњој доступној литератури не постоји рад којим се обједињује процена нестабилности плака и његове функционалне значајности. Након студије ФАМЕ I (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention- Фракциона резерва протока према ангиографски вођеним перкутаним коронарним интервенцијама), поуздано је доказано да третман искључиво хемодинамски значајних лезија, али не и ангиографских, доводи до клиничког побољшања коронарне болести и смањења потребе за поновним реваскуларизационим процедурама. Први резултати ФАМЕ II студије доносе сазнања о непостојању статистички значајне разлике у великим коронарним догађајима и преживљавању током прве године код пацијената третираних перкутаним коронарним интервенцијама (ПЦИ) у односу на групу са оптималном медикаментном терапијом, што се не односи на квалитет живота и потреба за реваскуларизацијом. Немогућност процене нестабилности плака при рутинској коронарографији и инвазивном функционалном испитивању стеноза, чини ове веома скупе инвазивне процедуре инсуфицијентним, пре свега у популацији пацијената који се медикаментно третирају. Плак тест којим се доказује ниво фосволипазе A2 у серуму представља поуздан параметар процене нестабилног плака.

У литератури, такође, не постоји јасно дефинисана веза између степена стенозе коронарног крвног суда на месту присуства атеросклеротског плака и његове потенцијалне нестабилности. Не постоје ни подаци о нестабилности плака и функционалне значајности лезије.

Циљ и хипотезе студије

Главни циљ истраживања је доказати постојање корелације између повећане вредности фосволипазе A2 и функционалног значаја стенозе на коронарном крвном суду. У оквиру тог циља, постављени су и следећи задаци: успоставити корелацију између вредности фосволипазе A2 у серуму и функционалног значаја стенозе на коронарном крвном суду и анализирати утицај ова два параметра на велике коронарне догађаје у групи пацијаната на оптималној медикаментној терапији у једногодишњем периоду

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

ФАМЕ I, ФАМЕ II студије недвосмислено доказују значај третирања искључиво функционално значајних лезија при чему оптималан медикаменти приступ не показује инфериорност у односу на ПЦИ процедуре у третману стабилне ангине пекторис. Немогућност процене нестабилности плака при рутинској коронарографији и инвазивном функционалном испитивању стеноза, чини ове веома скупе инвазивне процедуре

инсуфицијентним, пре свега у популацији пацијената који се медикаментно третирају. Плак тест којим се доказује ниво фосволипазе A2 у серуму представља поуздан параметар процене нестабилног плака.

У литератури, такође, не постоји јасно дефинисана веза између степена стенозе коронарног крвног суда на месту присуства атеросклеротског плака и његове потенцијалне нестабилности. Не постоје ни подаци о нестабилности плака и функционалне значајности лезије.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Клиничка, опсервациона, проспективна, кохортна студија.

Популација која се истражује

Испитивањем ће бити обухваћено укупно 172 испитаника, испитаници који задовољавају критеријуме за укључивање на основу карактера ангинозног бола, антропометријских мерења, старости, пола и вредности биохемијских анализа. Популацију представљају пацијенти са доказаним функционално значајним стенозама мерењем коронарне резерве протока инвазивном методом.

Дефинисани акутни коронарни догађај представља инфаркт миокарда са и без ST елевације, срчана смрт, хитна реваскуларизација (PCI/CABG). Пацијенти ће се пратити годину дана након укључења у студију у амбуланти интервентне кардиологије.

Материјал и методе

Учешће пацијената у студији састоји се од давања узорка венске крви и то пре инвазивног функционалног испитивања, док сви остали прегледи представљају део дефинисаног дијагностичког протокола.

Пацијенти ће се пратити годину дана након укључења у студију у амбуланти интервентне кардиологије.

Критеријуми за укључивање испитаника су: потписан формулар информисаног пристанка у складу са правилом добре клиничке праксе, пацијенти код којих је постављена индикација за спровођење функционалног инвазивног испитивања фракционе резерве протока (ФФР) након селективне коронарографије.

Критеријуми за искључивање испитаника су: испитаници млађи од 18 година, труднице, жене које планирају да остану трудне, испитаници које се вероватно не могу пратити до краја студије, испитаници од којих се не могу добити поуздани подаци (особе са значајним когнитивним дефицитом), испитаници са хроничним болестима и/или терапијом која може утицати на испитиване параметре, контраиндикација за оптимални медикаментни приступ, локализација лезије која носи висок ризик за будуће коронарне догађаје, било која контраиндикација за поновну инвазивну дијагностику.

Током следеће хоспитализације ради заказане елективне дијагностичке инвазивне процедуре, пацијентима ће се током узимања узорка крви за рутинске лабораторијске анализе које подразумевају процену функције бубрега- креатинин у серуму, липидограм, параметре инфламације кроз вредност CRP-а (C reactive protein) и коагулациони статус кроз вредност ИНР-а (International Normalized Ratio), узети додатни узорак крви ради извођења плак теста и одређивања вредности фосволипазе A2. Укупан узорак за све предвиђене анализе не прелази 20ml пуне крви. На основу узетих анамнестичких података

о карактеристикама ангинозног бола, пацијенти ће бити класификовану према Канадском кардиолошком удружењу (Canadian Cardiovascular Society - CCS) у једну од четири групе. Пацијенти ће бити подељени према вредностима плак теста и вредностима ФФР мерења на две групе.

Компарација између сталних података биће тестирана параметарским и непараметарским т тестом. Подаци по категоријама биће тестирани Fisher's тестом или χ^2 тестом. Крива преживљавања пацијената у односу на коронарне догађаје биће формирана на основу метода Kaplan и Meiera. Вредности су приказане као средња вредност \pm СД. Вредност $p < 0.05$ се сматра статистички значајном.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

На основу једногодишњег праћења и статистички значајних резултата, очекује се успостављање корелације између повећане вредности фосфолипазе А2 у серуму и функционално значаја стенозе на коронарном крвном суду. Вредност фосфолипазе А2 је важан показатељ функционално значаја стенозе на коронарном крвном суду у оквиру великих коронарних догађаја доказаних инвазивним путем. У литератури не постоји јасно дефинисана веза између степена стенозе коронарног крвног суда на месту присуства атеросклеротског плака и његове потенцијалне нестабилности, као ни подаци у литератури о нестабилности плака и функционалне значајности лезије. Значај овог истраживања је могућност да се испита постојање корелације између вредности плак теста и функционалне значајности стенозе код пацијената са ангиографски граничним лезијама, као и њихов утицај у предвиђању великих коронарних догађаја и кардиоваскуларне смрти у једногодишњем периоду праћења код пацијената који су подвргнути оптималној медикаментној терапији.

2.9. Оквирни садржај дисертације

ФАМЕ I, ФАМЕ II студије недвосмислено доказују значај третирања искључиво функционално значајних лезија при чему оптималан медикаменти приступ не показује инфериорност у односу на ПЦИ процедуре у третману стабилне ангине пекторис. Немогућност процене нестабилности плака при рутинској коронарографији и инвазивном функционалном испитивању стеноза, чини ове веома скупе инвазивне процедуре инсуфицијентним, пре свега у популацији пацијената који се медикаментно третирају. Плак тест којим се доказује ниво фосволипазе А2 у серуму представља поуздан параметар процене нестабилног плака.

Главна хипотеза овог истраживања је да повишен ниво фосволипазе А2 код пацијената са функционално значајним стенозама, а који су на оптималној медикаментној терапији, доводи до учесталије појаве акутног коронарног синдрома у односу на групу пацијената са нормалним нивоом фосфолипазе А2.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Владимир Милорадовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Интерна медицина - кардиологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
2. **Проф. др Милоје Томашевић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина,
3. **Проф. др Светлана Апостоловић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Др Милене Грубише комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. 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 развије нов приступ изучавању нових потенцијалних биомаркера у прогнози појаве акутног коронарног синдрома код пацијената са клинички значајним стенозама коронарног артеријског система .
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Др Милене Грубише бити од великог научног и практичног значаја у смислу проучавања нових потенцијалних биомаркера у прогнози појаве акутног коронарног синдрома.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Милене Грубише под називом „**Значај концентрације фосфолипазе А2 у серуму за предвиђање коронарних догађаја код пацијената са функционално значајним стенозама коронарних артерија**“ и одобри њену израду.

Проф. др Владимир Јаковљевић, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија

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

Проф. др Светлана Апостоловић, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина

У Крагујевцу, 06. 05. 2014.