

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

НАУЧНО-НАСТАВНОМ ВЕЋУ

ПРЕДМЕТ: ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Комисија за оцену научне заснованости докторске дисертације кандидара Мр сци др Светлана Међедовић формирана на седници Научно-наставног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу од 27. 06. 2007. у саставу:

1. Доц. др Наташа Петронијевић, председник
2. Доц. др Владимир Јаковљевић, потенцијални ментор
3. Доц. др Виолета Ирић-Ћупић, члан

разматрала је предлог теме докторске дисертације под називом **"ЗНАЧАЈ НТ ПРО-Б-ТИПА НАТРИУРЕТСКОГ ПЕПТИДА У ПРОГНОЗИ БОЛЕСНИКА СА АКУТНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТ ЕЛЕВАЦИЈЕ"**. На основу увида у приложену документацију, као и конструктивне примедбе Комисије за научно-истраживачки рад Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, Комисија подноси Научно-наставном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

I. Биографски подаци

Кандидат Асс. мр сци др Светлана Међедовић, испуњава све услове предвиђене Законом о Универзитету (члан 57) и Статутом Медицинског факултета (члан 122) за израду докторске дисертације.

а) Лични подаци

Кандидат Асс. мр сци др Светлана Међедовић је рођена 07. 06. 1967. године у Никшићу. Дипломирала је на Медицинском факултету у Београду 1992. године са просечном оценом 8.53. Приправнички стаж обавила је у звању асистента приправника на Медицинском факултету у Београду. Специјалистички испит из области интерне медицине положила је са одличном оценом 1999. године у ВМА. Од 2000. г. запослена је на неодређено време у Институту за ваздухопловну медицину ВМА на месту специјалисте интерне медицине. Магистрирала је из области кличке реуматологије и имунологије у ВМА 2001. године на тему: "Утицај системских манифестација на ток реуматодног артритиса". 2003. године изабрана је за асистента из области интерне медицине у ВМА. Субспецијалистички испит из кардиологије положила је 2006. године у ВМА. Аутор је и коаутор у 46 научних и стручних радова.

Др Међедовић говори енглески и руски језик.

б). Списак радова

Радови објављени у домаћим часописима (P61):

1. Pavlović P, **Mededović S**. Heterogenost hipertenzije : Zašto bolesnici različito reaguju na antihipertenzivnu terapiju? Vojno-sanitetski pregled 2000; 57(6): 695 - 698.
2. **Mededović S**, Vučinić Ž. Korelacija NT-pro-BNP-a i ostalih biomarkera sa stepenom aterosklerotskih promena na koronarnim arterijama u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. Vojno - sanitetski pregled 2007 (prihvaćen za štampu).

Радови саопштени на међународним научним скуповима, штампани у изводу (P71):

1. **Mededović S**, Pavlović P, Rađen G, Vučinić Ž, Tavčioski D. AV conduction and rheumatoid arthritis. Progress in Cardiac Pacing and management of cardiac arrhythmias. International Symposium. Ohrid october 1 - 4, 1998. Book of abstracts.
2. **Mededović S**, Popović M. Incidence of electrocardiographic rhythm and conduction disorders in patients with rheumatoid arthritis: Prospective study. XI Annual Meeting of Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery. October 5-7 1998. Montpellier. Book of abstracts.
3. Pavlović P, **Mededović S**, Rađen G, Matunović R. Helicobacter pylori and coronary artery disease : The ongoing controversy. XI Annual Meeting of Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery. October 5-7 1998 Montpellier. Book of abstracts.
4. Pavlović P, **Mededović S**, Rađen G. Coronary artery disease and peptic ulcer : Common aetiology or myth? 2nd International Congress on Coronary Artery Disease : From Prevention to Intervention. October 18 - 21 1998. Florence. Book of abstracts.
5. Pavlović P, **Mededović S**, Rađen G, Vučinić Ž. Cellular Phones and pacemakers : The ongoing controversy. 1st International Congress on Heart Disease - New Trends in Research , Diagnosis and Treatment. Washington D. C . may 16-19,1999. Book of abstracts.
6. Pavlović P, **Mededović S**, Matunović R. Echocardiographic assesment of left ventricular function in patients with Syndroma X. 3rd International Congress on Coronary Artery Disease - From Prevention to Intervention. Lyon, France, October 2-5, 2000. Book of Abstracts.
7. Pavlović P, **Mededović S**, Matunović R, Rađen G, Mijailović Z. Heart failure and atrial fibrillation in patients with chronic ischaemic heart disease. VI Mitteleurope countries Congress of Internal Medicine. 24 – 27. 06. 2001, Igalo. Abstract book.

Радови саопштени на националним научним скуповима, штампани у изводу (P72):

1. **Mededović S**, Pilipović N. Kliničke odlike RA u bolesnika sa i bez suvog oka. XI Kongres Reumatologa Jugoslavije. Prohor Pčinjski 1994. Zbornik radova.
2. **Mededović S**, Popović M. Učestalost elektrokardiografskih promena u bolesnika sa reumatoidnim artritisom. XII Kongres Kardiologa Jugoslavije. Jun 14 - 18 1998 Herceg Novi. Zbornik radova.
3. **Mededović S**, Popović M. Pojava perikarditisa kao vanzglobne manifestacije u bolesnika sa reumatoidnim artritisom. XII Kongres Kardiologa Jugoslavije. Jun 14 - 18 1998. Herceg Novi. Zbornik radova.
4. Pavlović P, Rađen G, **Mededović S**, Mijailović Z, Matunović R. Helikobakter pilori i koronarna bolest : Kontroverza koja traje. XII Kongres Kardiologa Jugoslavije. Jun 14 - 18 1998. Herceg Novi. Zbornik radova.
5. Pavlović P, Rađen G, **Mededović S**, Matunović R. Može li holter monitoring da reši dilemu hipertenzije belih mantila? XII Kongres Kardiologa Jugoslavije. Jun 14 -18 1998. Herceg Novi. Zbornik radova.
6. **Mededović S**, Mrđa V. Učestalost pleuritisa kao respiratorne manifestacije u bolesnika sa RA. Jugoslovenski pulmološki dani maj 1998 Novi Sad. Zbornik radova.
7. **Mededović S**, Nunić N, Malešević M. IgM Mijelom. Karakteristike bolesti и analiza bolesnika. XII Kongres hematologa Jugoslavije. Budva 1998. Zbornik radova.
8. Matunović D, Matunović R, Pavlović P, **Mededović S**. Mineraloterapija - značaj u mioliftingu. I Kongres farmakologa Jugoslavije, Beograd, oktobar 1999. Zbornik radova.
9. Matunović D, Matunović R, Stanković G, Pavlović P, **Mededović S**. Svetlosna terapija: primena kod dermoabrazivnih intrevencija u podmladjivanju kože. Kongres Interne Medicine Jugoslavije, 17 - 21. 10. 1999. Beograd. Zbornik radova.
10. Pavlović P, **Mededović S**, Matunović R, Rađen G, Dinčić D. Normalno povećanje CK enzima: slučajnost ili značajan pokazatelj ishemijske lezije miokarda? Kongres Interne Medicine Jugoslavije. 17 - 21. 10. 1999. Beograd. Zbornik radova.
11. Pavlović P, **Mededović S**, Matunović R, Rađen G. Antiaritmijska terapija u bolesnika sa srčanom slabosti nakon revaskularizacije miokarda. Kongres Interne Medicine Jugoslavije. 17 - 21. 10. 1999. Beograd. Zbornik radova.
12. Pavlović P, **Mededović S**, Matunović R, Rađen G. Diltiazem kod srčane slabosti: terapija sa rizikom. Kongres Interne Medicine Jugoslavije. 17 - 10. 1999. Beograd. Zbornik radova.

13. Pavlović P, Vučinić Ž, **Mededović S**, Matunović R. Analiza mogućih neželjenih efekata Karvedilola kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom. Kongres Interne Medicine Jugoslavije. 17 - 21. 10. 1999. Beograd. Zbornik radova.
14. Pavlović P, **Mededović S**, Matunović R, Rađen G, Mijailović Z. Da li starosna dob utiče na uspeh konverzije fibrilacije u sinusni ritam. III Kongres Kardiologa Srbije. Hotel Inter Kontinental Beograd 12 - 15 decembar 2000. Knjiga abstrakta.
15. Pavlović P, **Mededović S**, Matunović R, Rađen G, Mijailović Z. Kombinacija kinidina i verapamila u konverziji atrijalne fibrilacije/flatera u sinusni ritam. III Kongres Kardiologa Srbije. Hotel Inter Kontinental Beograd 12 - 15 decembar 2000. Knjiga abstrakta.
16. Pavlović P, **Mededović S**, Matunović R, Rađen G. Da li starosna dob utiče na uspeh konverzije atrijalne fibrilacije u sinusni ritam. III Kongres Kardiologa Srbije. 12-15 Decembar Beograd 2000. Knjiga abstrakta.
17. Pavlović P, **Mededović S**, Matunović R, Rađen G. Kombinacija kinidina i verapamila u konverziji atrijalne fibrilacije /flatera u sinusni ritam. III Kongres Kardiologa Srbije. 12-15 Decembar Beograd 2000. Knjiga Abstrakta.
18. Pavlović P, Matunović R, **Mededović S**, Rađen G, Đuran P. Elektrokardiografski prognostički parametri recidiva atrijalne fibrilacije u bolesnika konvertovanih u sinusni ritam. Yu Pace 2002, Inter - Kontinental, Beograd, 23. maj 2002. Zbornik radova.
19. Pavlović P, Matunović R, Mijailović Z, Vučinić Ž, **Mededović S**. Korelacija težine koronarne arterijske bolesti, eejkacione frakcije i recidiva atrijalne fibrilacije. Kongres kardiologa Srbije, Beograd, Sava Centar 17-20. oktobar 2002. g. Knjiga abstrakta.
20. Pavlović P, Matunović R, Vučinić Ž, **Mededović S**. Korelacija antiaritmjskih lekova korišćenih za konverziju atrijalne fibrilacije u sinusni ritam u učestalosti recidiva atrijalne fibrilacije. Kongres kardiologa Srbije, Beograd, Sava Centar 17-20. oktobar 2002. g. Knjiga abstrakta.
21. **Mededović S**, Stefanović D. Anatomski stadijum, funkcionalna klasa i radigrafske promene na zglobovima bolesnika sa RA sa i bez zglobnih manifestacija. Godišnji kongres reumatologa SCG, Novi Sad, 1.-3. oktobar 2003. g. Knjiga abstrakta.
22. **Mededović S**, Stefanović D. Učestalost pridruženih bolesti u bolesnika sa RA. Godišnji kongres reumatologa SCG, Novi Sad, 1.-3. oktobar 2003. g. Knjiga abstrakta.
23. **Mededović S**. Lipidni status pilota RV SCG. Sedmi kongres interne medicine SCG, Igalo, 23-27. jun 2004. g. Knjiga abstrakta.
24. **Mededović S**. Da li su elektrokardiografske promene kod pilota RV SCG u korelaciji sa njihovim naletom? Sedmi kongres interne medicine SCG, Igalo, 23-27. jun 2004. g. Knjiga abstrakta.
25. **Mededović S**. Učestalost anemije kao sistemske manifestacije u bolesnika sa reumatoidnim artritismom. XXV konferencija opšte medicine, Zlatibor, 11-16 oktobar 2004. g. Knjiga abstrakta.
26. **Mededović S**. Gojaznost kao faktor rizika kod pilota RVSCG sa arterijskom hipertenzijom. XXV konferencija opšte medicine, Zlatibor, 11-16 oktobar 2004. g. Knjiga abstrakta.
27. **Mededović S**. Hepatosplenomegalija u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom. XXV konferencija opšte medicine, Zlatibor, 11-16 oktobar 2004. g. Knjiga abstrakta.
28. **Mededović S**. ACE inhibitori i Ca antagonisti u terapiji arterijske hipertenzije. XXV konferencija opšte medicine, Zlatibor, 11-16 oktobar 2004. g. Knjiga abstrakta.
29. **Mededović S**. Kardiovaskularne manifestacije u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom. Vrnjačka Banja, jun 2005. g. Knjiga abstrakta.
30. **Mededović S**. Atrijalna fibrilacija i dimenzije leve komore u hipertenzivnih pacijenata. Vrnjačka Banja, jun 2005. g. Knjiga abstrakta.
31. **Mededović S**. Učestalost monoterapijskog pristupa u lečenju esencijalne arterijske hipertenzije. Vrnjačka Banja, jun 2005. g. Knjiga abstrakta.
32. **Mededović S**. Poređenje elektrokardiografskog i ehokardiografskog nalaza hipertrofije leve komore u bolesnika sa hipertenzijom. Vrnjačka Banja, jun 2005. g. Knjiga abstrakta.
33. **Mededović S**. Pridružene bolesti kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom. XXVI konferencija opšte medicine 2005. g. Knjiga abstrakta.
34. **Mededović S**. Manifestacije na koži kod reumatoloških bolesnika. XXVI konferencija opšte medicine 2005. g. Knjiga abstrakta.
35. **Mededović S**. Očne promene kao sistemske manifestacije bolesti u reumatoidnom artritisu. XXVI konferencija opšte medicine 2005. g. Knjiga abstrakta.
36. **Mededović S**. Neuropatije kod pacijenata sa Sjögrenovim sindromom. XXVI konferencija opšte medicine 2005. g. Knjiga abstrakta.

37. **Mededović S.** Da li srčana frekvenca može predstavljati marker prognoze u koronarnih bolesnika? Kongres kardiologa SCG 2005. g. Herceg Novi. Knjiga abstrakta.

II. Подаци о предложеној теми

Предложена тема припада области клиничке кардиологије, са посебним аспектом на нови дијагностичких и прогностички маркер, мождани натриуретски пептид-БНП, као и његов прекурсор НТ-про БНП код болесника са акутним коронарним синдромом без СТ елевације

а) Предмет рада

Планираним истраживањима у оквиру предложене теме докторске дисертације под називом **"ЗНАЧАЈ НТ ПРО-Б-ТИПА НАТРИУРЕТСКОГ ПЕПТИДА У ПРОГНОЗИ БОЛЕСНИКА СА АКУТНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТ ЕЛЕВАЦИЈЕ"** кандидат Асс. мр сци др Светлана Међедовић би проспективном студијом обухватио 80 испитаника са акутним коронарним синдромом без СТ елевације.

б) Научни циљ и основне хипотезе рада

Акутни коронарни синдром је акутна фаза исхемијске болести срца и обухвата више клиничких облика (нестабилну ангину пекторис, акутни инфаркт миокарда без СТ елевације, акутни инфаркт миокарда са елевацијом СТ сегмента и изненадну смрт). За све клиничке облике заједничко је да могу имати лош исход због чега је неопходна хоспитализација и интензивна терапија болесника. Редукција коронарног протока у болесника са АКС води у исхемију, што је праћено поремећајем дијастолне и систолне функције срца. У којој мери ослабљена функција леве коморе утиче на прогнозу болесника са АКС, говори податак да је морталитет годину дана након инфаркта миокарда у болесника са ејекционом фракцијом испод 25% око 50%, а у болесника са ејекционом фракцијом око 55%, морталитет је знатно нижи и износи око 10%. За процену систолне и дијастолне функције леве коморе користе се ехокардиографски параметри.

Срце представља и ендокрини орган јер се у кардиомиоцитима синтетишу хормони, односно натриуретски пептиди (мождани натриуретски пептид-БНП). БНП је првобитно изолован из мозга свиње али се не синтетише у ћелијама људског мозга већ у кардиомиоцитима (највише у ћелијама миокарда леве коморе, знатно мање у десној комори и преткоморама). Про БНП је прекурсор који се цепа на НТ-про БНП (који има од 76 аминокиселина и време полуживота 120 минута) и БНП (Ц терминални пептид са 32 аминокиселине и временом полуживота до 18 минута), па је улога НТ-про-БНП-а од већег значаја. Исхемија миокарда у болесника са АКС узрок је синтезе НТ про-БНП-а, али повишене вредности овог пептида забележене су и код болесника са знацима срчане слабости, артеријском хипертензијом, урођеним и стеченим срчаним манама, аритмијама, инфламаторним обољењима срца, плућном хипертензијом, емболијом плућа, хроничним респираторним обољењима, бубрежном инсуфицијенцијом, асцитесом, дисфункцијом штитне жлезде, сепсом, амилоидозом, дијабетесом, паранеопластичним синдромом.

Имајући у виду горе наведено било би интересантно пратити концентрацију НТ- про-БНП-а у болесника са АКС и одредити да ли његове вредности корелирају са ехокардиографским параметрима систолне и дијастолне функције срца.

Планираним истраживањем кандидат очекује да ће добити позитивну корелацију између НТ- про-БНП-а у болесника са АКС и степена систолне и дијастолне функције срца утврђене ехокардиографски и нуклеарном вентрикулографијом. Налаз позитивне корелације би омогућио да се једноставним мониторингом НТ-про-БНП-а предвиди прогноза болесника са АКС и коригује терапијски протокол.

ц) Испитаници и методе рада

Реч је о клиничкој проспективној студији. Студија би обухватила 80 испитаника, које би поделили у две групе: I група, болесници са АКС без СТ елевације и нормалним вредностима НТ про-БНП-а (вредности 0-14.75 pmol/l) а II група, болесници без СТ елевације али са повишеним вредностима НТ про-БНП-а (> 14.75 pmol/l). При избору болесника имали би у виду да се код особа старијих од 75 година могу наћи повишене вредности НТ-про-БНП-а, те ће у студију бити укључени само болесници са АКС старости до 75. г. који не болују од неког оболења које је праћено повишеним вредностима НТ-про-БНП-а. Биће учињена 2

прегледа, први на почетку истраживања и други након 6 месеци. При првом и другом прегледу одређиваће се концентрација НТ-про-БНП-а у крви, вредности систолног и дијастолног крвног притиска, лабораторијске анализе (глукоза, уреа, креатинин, ЦК, ЦК-МБ, тропонин, ЦРП, холестерол, триглицериди), електрокардиограм, ехокардиографски и **вентрикулографски** параметре систолне и дијастолне функције функције леве коморе. Концентрација НТ-про-БНП-а у серуму одређиваће се 24h након хоспитализације (када се очекују максималне вредности). За процену систолне функције одређиваће се: ејекциона фракција (ЕФ), дијастолна и систолна димензија леве коморе, дебљина септума и задњег зида леве коморе и фракционо скраћење (ФС). Критеријуми за оцену нормалне систолне функције биће: ЕФ >50% и ФС у интервалу од 28-42%. При процени дијастолне функције одређиваће се: максимална рана (ПЕ) и касна (ПА) дијастолна брзина пуњења, њихов однос (ПЕ/ПА), време децелерације раног дијастолног протока (ДТ), време изоволуметријске релаксације леве коморе (ИВРТ) и пик систолни стрес зида. Критеријуми за оцену нормалне дијастолне функције су: ПЕ/ПА 1.9 ± 0.6 (за старосну доб до 50. г.) а 1.1 ± 0.3 (за старије од 50. г.), ДТ 179 ± 20 (до 50. г. живота) а 210 ± 36 (за старије од 50. г.) и ИВРТ 76 ± 11 (до 50. г. старости) а 90 ± 17 (за пацијенте старије од 50. г.).

Прогноза болесника ће се процењивати на основу:

- вредности параметара систолне и дијастолне функције леве коморе на почетку испитивања и након 6 месеци праћења
- учесталости коронарних догађања у периоду праћења (нестабилне ангине пекторис и инфаркта миокарда)
- учесталости леталног исхода у периоду праћења

Студија је одобрена од стране Етичког комитета Војно-медицинске академије на седници од 30. 08. 2007. (Копија одлуке у прилогу), као и од стране Центра за контролу лекова Војно-медицинске академије на седници од 15. 11. 2007. (Копија одлуке у прилогу).

При статистичкој обради резултата биће коришћен програм СПСС 10.0 (који подразумева примену свих потребних статистичких тестова као што су Сох-ов пропорционални модел, уни и мултиваријантна анализа варијансе, Студент-ов Т тест, χ -квадрат тест, линеарна корелација).

д) Очекивани резултати

Уколико се потврди радна хипотеза, одређивањем концентрације НТ-про-БНП-а код пацијената са акутним коронарним синдромом без СТ елевације могла би се пратити систолна и дијастолна функција леве коморе и прогноза болести а тиме утицати на терапијски режим у циљу побољшања исте.

III Закључак и предлог Комисије

На основу података презентираних у тачкама I и II овог извештаја, Комисија доноси следећи

ЗАКЉУЧАК

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата кандидат Мр сци др Светлана Међедовић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је оригинална и научно оправдана са циљем испитивања α -меланоцитстимулирајућег хормона (АМСТ) и његовог утицаја на секрецију натриуретског пептида-БНП, α -меланоцитстимулирајућег хормона (АМСТ) и α -меланоцитстимулирајућег хормона (АМСТ) у прилог актуелности ове теме говоре најновији литературни подаци о овом дијагностичком маркеру.
3. **Кандидат и потенцијални ментор су уважили све примедбе које је Комисија за научно-истраживачки рад и последипломску наставу, као и Научно-наставно веће Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу ставила на својим седницама од 25. 06, односно 27. 06. 2007. године.**
4. Комисија са задовољством предлаже Научно-наставном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **Мр сци др Светлана Међедовић** под насловом **"ЗНАЧАЈ НТ ПРО-Б-ТИПА НАТРИУРЕТСКОГ ПЕПТИДА У ПРОГНОЗИ БОЛЕСНИКА СА АКУТНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТ ЕЛЕВАЦИЈЕ"** и да одобри кандидату израду докторске дисертације.

Предлог ментора

За ментора рада Комисија предлаже Доц. др Владимира Љ. Јаковљевића, доцента Медицинског факултета у Крагујевцу.

У Крагујевцу
16. 11. 2007.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Наташа Петронијевић – председник
Доцент Медицинског факултета у Београду
(Научна област: Биохемија)

Доц. др Владимир Љ. Јаковљевић - ментор
Доцент Медицинског факултета у Крагујевцу
(Научна област: Физиологија)

Доц. Др Виолета Ирић-Ћупић - члан
Доцент Медицинског факултета у Крагујевцу
(Научна област: Интерна медицина)
