

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗБОРНОМ ВЕЋУ

ПРЕДМЕТ: ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Комисија за оцену научне заснованости докторске дисертације кандидата **Др Зорана Копривице** формирана на седници Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу од **13. 01. 2010.**, одлуком бр. **01-9413/3-5** у саставу:

1. Проф. др Владимир Љ. Јаковљевић, председник
2. Доц. др Предраг Ђурђевић, члан
3. Доц. др Небојша Тасић, члан

разматрала је предлог теме докторске дисертације под називом "**Интеракција тромбоцита и васкуларног ендотела у акутном коронарном синдрому**". На основу увида у приложену документацију, **као и примедбе које је ставила Комисија за научно-истраживачки рад**, Комисија подноси Изборном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

I. Биографски подаци

Кандидат **Др Зоран Копривица**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању (члан 30) и Статутом Медицинског факултета (члан 151) за израду докторске дисертације.

а) Лични подаци

Кандидат **Др Зоран Копривица** рођен је 17.10.1962. године у Сарајеву, Република БиХ. Основну школу и гимназију завршио је у Сарајеву. Медицински факултет у Сарајеву уписао је школске 1982/83, који је завршио 1989. године са просечном оценом 7.80 и тиме стекао звање доктора медицине. Специјализацију из интерне медицине завршио је на Медицинском факултету Универзитета у Београду и одбранио специјалистички испит 2003. године.

Докторске академске студије, смер **КЛИНИЧКА И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ИНТЕРНА МЕДИЦИНА – КАРДИОЛОГИЈА** уписао је школске 2006/2007. године на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу. Полаже све програмом предвиђене испите, као и усмени докторантски испит са највишом оценом 2008. године.

Др Копривица говори енглески језик.

б) СПИСАК ПУБЛИКОВАНИХ РАДОВА Др ЈЕЛЕНЕ КРКЕЉИЋ

Референце националног нивоа (M52):

1. **Koprivica Z**, Banković D, Ćikiriz N. Markers of inflammation in troponin T-negative unstable angina pectoris. *Serb J Exp clin Res* 2009; 10(2): 65-8
M52 – 1.5. бод

Укупан број бодова на основу објављених радова: 1.5

II. Подаци о предложеној теми

Предложена тема је из области истраживања патофизиологије кардиоваскуларног система, са посебним освртом на ефекте оксидационог стреса на интеракцију тромбоцита и васкуларног ендотела у акутном коронарном синдрому.

а) Предмет рада

Планираним истраживањима у оквиру предложене теме докторске дисертације "**Интеракција тромбоцита и васкуларног ендотела у акутном коронарном синдрому**" кандидат **Др Зоран Копривица** би обухватио 80 испитаника, које би поделио у две групе: I група, болесници са АКС без СТ елевације а II група, болесници са АКС са СТ елевацијом. Услов за улазак у студију је одсуство било каквог облика антиагрегационе терапије пре пријема на болничко лечење. Поред ове две испитиване групе, контролну групу (50 испитаника) би чинили испитаници исте старосне доби који у својој историји болести немају нежељени акутни кардиоваскуларни догађај и који нису користили било који облик антиагрегационе терапије.

Након клиничке верификације АКС, узорци крви за одређивање индекса агрегације тромбоцита на: АДП, колаген и аспирин, као и за одређивање биохемијских параметара ендотелне дисфункције (von Willebrandov фактор – vWf и азотни моноксид (NO) у форми нитрита), оксидационог стреса (ниво супероксид анион радикала (O₂⁻), водоник пероксида (H₂O₂) и индекса липидне пероксидације (TBARS)), као и ензима прве линије ендogene антиоксидационе заштите у еритроцитима (супероксид дисмутазе – SOD и каталазе САТ) биће узимани у исто време као и узорци за рутинске биохемијске анализе у АКС (глукоза, уреа, креатинин, СК, СК-МВ, тропонин, CRP, холестерол, триглицериди).

Као примарна варијабла истраживања користиће се укупни скор за сваку групу, који ће одсликати дисфункцију ендотела и тромбоцита. Овај скор ће бити израчунат на основу процента промене сваког појединачног мереног параметра у односу на горњу, односно доњу нормалну вредност (Укупно 7 параметара у 3 категорије – дисфункција ендотела, дисфункција тромбоцита и оксидациони стрес). Очекује се да највећи скор дисфункције буде у групи болесника са АКС са СТ елевацијом, нижи у групи болесника са АКС без СТ елевације, а најнижи у контролној групи. Тестирање значајности статистичке разлике између група ће се обавити на основу коришћена Т-теста за два независна узорка. Уколико се подаци буду дистрибуирали непараметријски, користиће се Willcoxon – Mann Whitney тест.

Прорачун величине узрока је извршен на основу резултата претходно објављене студије. При томе је коришћен компјутерски програм PC Sample Size и статистички тест за примарну варијаблу, Т-теста за два независна узорка, уз $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$ (Снага студије 80 %) и расподеле испитаника бар 1:1. На основу наведеног прорачунато је да је у групи са АКС са СТ елевацијом потребно најмање 28 пацијента, а у остале две групе по 47 испитаника, што укупно чини да је студијски узорак најмање 122 испитаника.

Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета КЦ Крагујевац.

При статистичкој обради резултата биће коришћен програм SPSS 10.0. Поред Т-теста који ће се користити за анализу разлике у примарној варијабли биће коришћени и други тестови у секундарној анализи. Такви тестови су, нпр. Соx-ов пропорционални модел (за одређивање утицаја коваријабли на секундарни исход – појава било ког нежељеног кардиоваскуларног догађаја), уни и мултиваријантна анализа варијансе (за симултану анализу промене композитног скорa у све три групе) и најзад χ квадрат тест за тестирање разлике категоријалних варијабли између група и корелациона анализа за тестирање повезаности појединачних варијабли.

б) Научни циљ и основне хипотезе рада

Акутни коронарни синдром (АКС) 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. АКС је најчешћи узрок леталитета мушкараца старијих од 35. г. и жена након 45. г. живота. 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%.

Најчешћи узрок АКС је ендотелна дисфункција, која представља синдром поремећене ендотел-зависне вазодилаторне способности. Она се, скоро по правилу, јавља истовремено са променама антикоагулантног, антиинфламаторног статуса, као и ремоделовањем артеријских структура. Како је ендотелна дисфункција реверзибилан поремећај са значајним прогностичким капацитетом, све су бројнији докази који упућују на потребу за укључивањем процене ендотелне функције у рутинску праксу. Методе за њену процену до сада нису у потпуности добиле клиничку валидност.

С друге стране, циркулишући тромбоцити су практично неактивни уобличени ћелијски елементи у физиолошким условима. Они не интерреагују са васкуларним зидом, док не дође до компромитовања функције ендотела. Тромбоцити адхерирају промтно на оштећени ендотел, што представља иницијални корак у тромбози крвних судова. Наредни догађај, који настаје као последица измењене физиологије активираних тромбоцита је агрегација следећих на већ постојеће адхериране тромбоците на крвни суд. Све у свему, цео низ ових реакција у измењеној физиологији активираних тромбоцита у крајњем доводи до покретања коагулационих механизма и стварања тромба.

И поред дугогодишњег испитивања патофизиологије АКС, врло су штури литературни подаци о интеракцији тромбоцита и патофизиолошки измењеног ендотела у АКС.

ц) Материјал, и методе рада:

Еспериментална група је добро одабрана, узорак је коректно формиран, а планирана методологија је савремена и адекватна

ц1) Испитаници.

Истраживање би обухватило 80 испитаника, које би поделио у две групе: I група, болесници са АКС без СТ елевације а II група, болесници са АКС са СТ елевацијом. Услов за улазак у студију је одсуство било каквог облика антиагрегационе терапије пре пријема на болничко лечење. Поред ове две испитиване групе, контролну групу (50 испитаника) би чинили испитаници исте старосне доби који у својој историји болести немају нежељени акутни кардиоваскуларни догађај и који нису користили било који облик антиагрегационе терапије.

ц2) Методологија.

Након клиничке верификације АКС, узорци крви за одређивање индекса агрегације тромбоцита на: АДП, колаген и аспирин, као и за одређивање биохемијских параметара ендотелне дисфункције (von Willebrandov фактор – vWf и азотни моноксид (NO) у форми нитрита), оксидационог стреса (ниво супероксид анион радикала (O₂⁻), водоник пероксида (H₂O₂) и индекса липидне пероксидације (TBARS)), као и ензима прве линије ендogene антиоксидационе заштите у еритроцитима (супероксид дисмутазе – SOD и каталазе CAT) биће узимани у исто време као и узорци за рутинске биохемијске анализе у АКС (глукоза, уреа, креатинин, СК, СК-МВ, тропонин, CRP, холестерол, триглицериди).

Као примарна варијабла истраживања користиће се укупни скор за сваку групу, који ће одсликати дисфункцију ендотела и тромбоцита. Овај скор ће бити израчунат на основу процента промене сваког појединачног мереног параметра у односу на горњу, односно доњу нормалну вредност (Укупно 7 параметара у 3 категорије – дисфункција ендотела, дисфункција тромбоцита и оксидациони стрес). Очекује се да највећи скор дисфункције буде у групи болесника са АКС са СТ елевацијом, нижи у групи болесника

са АКС без СТ елевације, а најнижи у контролној групи. Тестирање значајности статистичке разлике између група ће се обавити на основу коришћена Т-теста за два независна узорка. Уколико се подаци буду дистрибуирали непараметријски, користиће се Willcoxon – Mann Whitney тест.

Прорачун величине узрока је извршен на основу резултата претходно објављене студије. При томе је коришћен компјутерски програм PC Sample Size и статистички тест за примарну варијаблу, Т-теста за два независна узорка, уз $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$ (Снага студије 80 %) и расподеле испитаника бар 1:1. На основу наведеног прорачунато је да је у групи са АКС са СТ елевацијом потребно најмање 28 пацијента, а у остале две групе по 47 испитаника, што укупно чини да је студијски узорак најмање 122 испитаника.

Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета КЦ Крагујевац.

При статистичкој обради резултата биће коришћен програм SPSS 10.0. Поред Т-теста који ће се користити за анализу разлике у примарној варијабли биће коришћени и други тестови у секундарној анализи. Такви тестови су, нпр. Соx-ов пропорционални модел (за одређивање утицаја коваријабли на секундарни исход – појава било ког нежељеног кардиоваскуларног догађаја), уни и мултиваријантна анализа варијансе (за симултану анализу промене композитног скорa у све три групе) и најзад χ квадрат тест за тестирање разлике категоријалних варијабли између група и корелациона анализа за тестирање повезаности појединачних варијабли.

д) Очекивани резултати

Кандидат у свом истраживању очекује да добије висок степен корелације агрегабилности тромбоцита са биохемијским променама на нивоу ендотела и адекватну релацију са клиничком сликом АКС, поготову са аспекта динамике параметара оксидационог стреса.

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 **Др Зорана Корпивице** испуњава све услове за добијање теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је оригинална и научно оправдана са циљем испитивања патофизиологије кардиоваскуларног система, са посебним освртом на ефекте оксидационог стреса на интеракцију тромбоцита и васкуларног ендотела у акутном коронарном синдрому. У прилог актуелности ове теме говоре контраверзни подаци у литератури о овим проблемима, посебно са аспекта динамике параметара оксидационог стреса.
3. Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **Др Зорана Корпивице, са сугестијом корекције наслова у "Утицај оксидационог стреса на интеракцију тромбоцита и васкуларног ендотела код пацијената са акутним коронарним синдромом", а у складу са примедбама Комисије за научно-истраживачки рад, чиме би се прецизније дефинисале хипотезе, узрок и исход студије, као и популација испитаника** и да одобри кандидату израду докторске дисертације.

Предлог ментора

За ментора рада Комисија предлаже Проф. др Владимира Љ. Јаковљевића, ванредног професора Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу.

У Крагујевцу
09. 03. 2010.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Владимир Љ. Јаковљевић – председник
Ван. проф. Медицинског факултета у Крагујевцу
(Научна област: Физиологија)

Доц. др Предраг Ђурђевић - члан
Доцент Медицинског факултета у Крагујевцу
(Научна област: Интерна медицина)

Доц. др Небојша Тасић - члан
Доцент Медицинског факултета у Београду
(Научна област: Интерна медицина)
