

ПРИМЉЕНО			
Орг.јед.	Број	Прилог	Вредност
05	8881/1-1		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању комисије за оцену завршене докторске дисертације

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 5.7.2017. године, одлуком број: IV-03-689/29 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом "Повезаност депресије и анксиозности са коронарном исхемијом процењеном фракционом резервом протока (ФФР)" кандидата Миодрага Срећковића, у следећем саставу:

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 Милоје Томашевић, ванредни редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
4. проф. др Драгана Игњатовић Ристић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан
5. проф. др Мирјана Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Миодрага Срећковића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Исхемијска болест срца (ИБС) и кардиоваскуларне болести (КВБ) деценијама уназад препознати су као водећи узрок обољевања, радне неспособности, изостајања са посла и превремене смртности у развијеним земљама, а према прогнозама Светске здравствене организације очекује се да ће до 2030. године болести срца и крвних судова постати водећи узрок умирања у свим земљама, нарочито у неразвијеним. Традиционалним факторима ризика за настанак болести срца сматрају се они који су препознати још средином прошлог века у Фрамингамској студији, а то су старост (мушкарци са више од 45 година, жене са више од 55 година), дијабетес, хипертензија, дислипидемија, гојазност, позитиван хередитет за ИБС. Последњих деценија напретком дијагностике и анализом података из регистара и истраживања препознати су и нови фактори ризика, који могу утицати на настанак и прогнозу КВБ. Нарочита пажња стручне јавности усмерена је на психолошке карактеристике пацијената, проучавање односа психолошких карактеристика пацијената и соматских обољења и обратно.

У препорукама европског удружења кардиолога из 2016. године, као потенцијални фактори који могу имати рекласификујући потенцијал у процени пацијената са ИБС наведени су и психосоцијални фактори (друштвено економски положај, изостанак друштвене подршке, изолација из друштва), индекс телесне тежине, артеријско брахијални индекс, калцијум скор на коронарним артеријама, присуство плакова на каротидним артеријама.

Од психолошких карактеристика проучаваних у овој докторској дисертацији, и депресија и анксиозност и стрес засебно веома су присутни су у општој популацији. Оно што јесте интересантно је чињеница да се често јављају и заједно, као коморбидна стања, а да се о снази њиховог заједничког утицаја на соматске болести врло мало зна.

Упркос све већем броју доказа којима се демонстрира снажна корелација између депресије и кардиоваскуларних болести, међусобни односи ових ентитета нису у потпуности разјашњени. Однос између ангине пекторис, главног симптома коронарне болести и психолошких карактеристика испитиван је последњих година.

Претходно истраживање је указало да су пацијенти који су развили ангинозне тегобе и имали позитиван тест физичког оптерећења имали више резултате на Beck Depression Inventory (BDI) и State Anxiety упитницима.

Студија са коронарном резервом протока (CFR) детектованом позитронском емисионом томографијом указала је на генетско подударане и повезаност великог депресивног поремећаја (major depressive disorder-MDD) и микроваскуларне дисфункције. Показано је да је код дизиготних близаначких парова, CFR би 14% нижи код близанаца са MDD него код њихове браћа без MDD.

Болесници са коронарном болешћу и са значајним депресивним симптомима, процењеним са BDI који су имали збир ≥ 10 имали су умањену дилатацију посредовану протоком (flow mediated dilatation-FMD) у поређењу са пацијентима који нису депресивни (BDI <10). Употреба антидепресива била је повезана са побољшаним FMD-а.

Испитивање повезаности клиничке депресије и ендотелне функције процењене хиперемичком реактивношћу подлактице (forearm hyperemic reactivity-FHR) показала је нижу реактивност тј. ендотелну дисфункцију у групи депресивних пацијената. Добијени налази потврђују претходна разматрања, што указује да је веза између клиничке депресије и лошијег исхода код болесника са ИБС-а може бити посредована променама ендотелне функције.

Бројне мета анализе и систематски прегледи литературе су закључили да је присуство депресије повезано са приближно двоструким порастом срчаног морбидитета и морталитета за различите популације пацијената са КВБ.

Што се тиче повезаности особина личности и типа темперамента са КВБ, још 60-их и 70-их година прошлог века објављени су радови који су уочили одређен образац понашања и особине личности које су повезиване са појавом КВБ. Још тада је идентификовано да образац понашања који испољавају пацијенти са КВБ укључује конкурентност, немогућност опуштања, агресивност, непријатељство, осећај недостатка времена, да су пацијенти изразито амбициозни и захтевни према себи, имају патолошку контролу беса, имају претерано брзе покрете тела, затегнутих лица и мишића тела, експлозиван говор и постављање претерано високе стандарда према себи. Препоруке Европског удружења кардиолога из 2012. године о превенцији и лечењу КВБ препознају психо социјалне факторе и факторе понашања, укључујући расположења (анксиозност, депресија и стрес), особине личности (типа А и типа Д и непријатељства) и значај социјалне подршке се не само у вези са развојем већ и са прогресијом кардиоваскуларних поремећаја.

ФФР која је коришћена као инвазивна дијагностичка метода за процену коронарне исхемије у овом истраживању представља златни стандард за процену исхемијског потенцијала коронарних стеноза. Предност ФФР дијагностике над другим дијагностичким модалитетима је у супериорној спацијалној резолуцији при одређивању порекла исхемије, јер се сваки сегмент коронарне артерије може анализирати засебно и на тај начин се избегава маскирање и преклапање једне зоне исхемије другом, озбиљнијом исхемијском зоном.

Докторска дисертација кандидата др Миодрага Срећковића, која је урађена под менторством проф др Николе Јагића, прво је истраживање које се бавило испитивањем повезаности психолошких карактеристика пацијената и коронарне исхемије у коме је за утврђивање коронарне исхемије коришћена инвазивна дијагностичка метода, ФФР дијагностика. Предност ФФР-а у одосу на неинвазивне тестове за евалуацију коронарне исхемије је у бољој специфичности и супериорности методе. Психолошки тестови коришћени у истраживању, Depression Anxiety Stress Scale (DASS-21) и Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire (TEMPA) су упитници самопроцене валидирани на нашем говорном подручју, доступни у јавном домену који се могу користити у свакодневном клиничком раду. Према вредностима ФФР мерења, пацијенти су подељени на две групе, групу са коронарном исхемијом коју карактеришу вредности ФФР мерења од $\leq 0,80$, и на групу без коронарне исхемије коју карактерише вредност ФФР мерења $> 0,80$. Поређењем ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе по резултатима оствареним на DASS 21 упитнику, утврђено је да постоји статистички значајна разлика између испитиваних група што се тиче симптома депресије, анксиозности и стреса. Разлика је најизраженија када се групе пореде по стресу. Анализирајући типове темперамента у ФФР исхемијској наспрам ФФР неисхемијске групе, уочено је да постоји статистички значајна разлика међу испитиваним групама по депресивном темпераменту, а да је разлика близу статистичке значајности по иритабилном темпераменту и по циклотимичном. Посебна предност при коришћењу ФФР дијагностике јесте одлична спацијална резолуција, тј прецизно одређивање локализације исхемијске лезије што није могуће при коришћењу неинвазивних тестова за процену коронарне исхемије. Поредивши сликове LAD и RCA, показано је да у испитиваној популацији постоји статистички значајна разлика у депресивном и циклотимичном типу темперамента код пацијената са лезијом на LAD наспрам оних пацијената са локализацијом лезије на RCA.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „PubMed”, „Medline”, „KOBSON”, „SCIndeks”, помоћу следећих кључних речи: „fractional flow reserve”, „ischaemic heart disease”, „depression”, „anxiety”, „stress”, „temperament” нису пронађена истраживања која се баве утврђивањем повезаности психолошких карактеристика пацијената и коронарне исхемије која је евалуирана коришћењем ФФР дијагностике.

Самим тим студија коју је спровео кандидат је јединственог дизајна и методолошког приступа.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Миодрага Срећковића под називом **"Повезаност депресије и анксиозности са коронарном исхемијом процењеном фракционом резервом протока (ФФР)"** представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Миодраг Срећковић рођен је 07.10.1980 године у Крагујевцу. Основну школу "Радоје Домановић" и "Прву Крагујевачку гимназију" завршио као носилац Вукове дипломе.

Медицински факултет уписао школске 1999/2000 године, дипломирао 2006. године са просечном оценом 9,49.

2007. године уписао докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу школске, смер Експериментална и клиничка Интерна медицина, модул Кардиологија.

2008. године запослен у Центру за радиологију.

2011. године запослен у Клиници за интерне болести КЦ Крагујевац, Клиника за кардиологију.

2015. запослен као сарадник у настави на Факултету Медицинских наука, Крагујевац, ужа научна област Интерна медицина.

2016. положио специјалистички испит, из области Интерна медицина.

2017. запослен као асистент на Факултету Медицинских наука, Крагујевац, ужа научна област Интерна медицина.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у раду објављеном у часопису индексираном на SCI листи. Резултати рада под редним бројем један су саставни део докторске дисертације чиме је испунио услов за одбрану докторске дисертације.

1. **Sreckovic M**, Jagic N, Miloradovic V, Neskovic A, Soldatovic I, Srdanovic I. Association of coronary ischemia estimated by fractional flow reserve and psychological characteristics of patients. *Adv Interventional Cardiol* 2017;13,2(48):1-5
2. Miloradovic V, Jagic N, Nikolic D, Tasic M, **Sreckovic M**. Identifying culprit lesions in non-ST-elevation myocardial infarction: are new diagnostic tools always better? *Kardiol Pol* 2016;74(7):699
3. **Sreckovic M**, Jagic N, Neskovic A. Novel OCT flushing technique for complex scenarios: imaging during iatrogenic transient AV block induced by intracoronary adenosine. *J Invasive Cardiol* 2014;26(11):E146-148

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Назив докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти примењена методологија истраживања је идентична са одобреном. Докторска дисертација др Миодрага Срећковића написана је на 140 страна и садржи следећа поглавља: увод, хипотеза и циљеве студије, материјал и методе, резултате, дискусију, закључке и литературу. Литература садржи 91 цитирану библиографску јединицу из иностраних и домаћих стручних публикација.

У Уводу је кандидат на прегледан, разумљив и систематичан начин сагледао досадашња сазнања о повезаности и утицају психолошких карактеристика (депресије, анксиозности и стреса и типова темперамента) на ток и прогнозу ИБС. Уз коришћење релевантне литературе приказани су резултати претходних студија које су се бавиле проучавањем повезаности коронарне исхемије процењене неинвазивним дијагностичким методама са психолошким карактеристикама пацијената. Приказани су и резултати истраживања која су се бавила проценом утицаја психолошких фактора пацијената на прогнозу пацијената са стабилном као и са нестабилном формом коронарне болести. Такође је веома добро објашњена предност процене

коронарне исхемије уз помоћ ФФР дијагностике у односу на неинвазивне тестове, али су наведени и лимити методе.

Циљеви и хипотезе су формулисани сажето и јасно, при чему хипотезе логично произилазе из циљева.

У Материјалу и методама кандидат је на одговарајући начин објаснио дизајн своје опсервационе студије, као и статистичке методе које су коришћене. Величина студијског узорка и начин одабира учесника студије су такође примерено образложени.

У Резултатима кандидат је кроз текст, табеле и одговарајуће графике изнео све потребне податке за процену одговора на постављене хипотезе. Текст са резултатима је јасан, табеле су прегледне, без сувишних података и без понављања података већ приказаних у тексту, док су избор врсте графика и њихов број примерени врсти и обиму добијених резултата.

Кандидат је своје резултате дискутовао на одговарајући начин, пре свега кратко их сумирајући, а затим упоређујући са резултатима других студија. Избор коришћене литературе је адекватан, као и обим дискусије. Кандидат се није исцрпљивао у сувишним разматрањима, нити је спекулисао, већ је своје закључке засновао само на добијеним резултатима и њиховим директним импликацијама.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом ” Повезаност депресије и анксиозности са коронарном исхемијом процењеном фракционом резервом протока (ФФР)” по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Истраживање спроведено у оквиру ове докторске тезе је показало:

1. Постоји статистички значајна разлика у степену депресивности и анксиозности у групи испитаника са коронарном исхемијском лезијом процењеном уз помоћ ФФР-а ($\text{ФФР} \leq 0,80$) у односу на групу испитаника код којих коронарне лезије немају исхемијски потенцијал ($\text{ФФР} > 0,80$).
2. Постоји статистички значајна разлика у степену стреса у групи испитаника са коронарном исхемијском лезијом процењеном уз помоћ ФФР-а ($\text{ФФР} \leq 0,80$) у односу на групу испитаника код којих коронарне лезије немају исхемијски потенцијал ($\text{ФФР} > 0,80$).
3. Обзиром да је мали број испитаника имао лезију преко 80% процењену QCA софтвером, нисмо утврдили постоји ли разлика у степену депресије, анксиозности и стреса у групи испитаника са стенозом коронарне артерије преко 80% процењено QCA софтвером у односу на групу испитаника код којих је стеноза коронарне артерије $\leq 80\%$. Када смо испитивали утицај величине стенозе на резултате субскала за депресију, аксиозност и стрес, утврдили смо да постоји статистички значајна позитивна, али врло слаба корелација између процента стенозе и скорова на DASS 21.
4. Нема статистички значајне разлике у степену депресивности, анксиозности и стреса у групи испитаника са исхемијском лезијом у предњој десцендентној артерији (LAD) у односу на групу пацијената са исхемијском лезијом у сливу циркумфлексне (LCx) и десне коронарне артерије (RCA).
5. Не постоји статистички значајна разлика у степену депресивности, анксиозности и стреса у групи испитаника са претходним инфарктом миокарда (од кога је прошло најмање месец дана) и исхемијском лезијом у односу на групу пацијената са исхемијском лезијом који до сада нису имали инфаркт миокарда.
6. Постоји статистички значајна разлика у степену депресивности, анксиозности и стреса у групи пацијената са вишим ангиналним статусом, израженим као Canadian Cardiovascular Society (CCS) класа III и IV (пацијенти имају тегобе при минималној физичкој активности или не могу да изврше физичку активност без тегоба, тегобе могу постојати и у миру), у односу на групу пацијената са који имају CCS класу I и II

(без тегоба при физичкој активности или тегобе при значајнијој физичкој активности).

7. Постоји статистички значајна разлика у типу темперамента у групи пацијената са исхемијским лезијама, дефинисаним као $\text{ФФР} \leq 0,80$ у односу на групу пацијената без исхемијских лезија, $\text{ФФР} > 0,80$. Постоји статистички значајна разлика међу испитиваним групама по депресивном темпераменту, а да је разлика близу статистичке значајности по иритабилном темпераменту и по циклотимичном .
8. Постоји разлика која је близу статистичке значајности међу испитиваним локализацијама стенозе за депресивни тип темперамента и за циклотимични тип темперамента.
9. Постоји разлика у типовима темперамента код пацијената са ФФР исхемијским лезијама у зависности од тога да ли су имали претходни инфаркт миокарда. Разлика постоји када ј у питању иритабилни тип темперамента.
10. Постоји разлика у типовима темперамента у групи пацијената са ангинозним симптомима при минималној физичкој активности и оних који не могу да изврше било какву активност без тегоба (што одговара класама CCS III и IV према функционалној класификацији ангине Канадског Кардиоваскуларног Удружења-тегоба при физичкој активности или имају тегобе при значајној физичкој активности (што одговара CCS класама I и II)). Између поређених група постоји статистички значајна разлика када се пореде према депресивном и циклотимичном типу темперамента.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос у креирању дијагностичког протокола за евалуацију и лечење пацијената са ИБС.

Овим истраживањем указано је да пацијенти са коронарном исхемијом, процењеном ФФР дијагностиком имају виши степен психолошких карактеристика, депресивности, анксиозности и стреса. Идентификација већег степена депресивности, анксиозности и стреса у групи пацијената са коронарном исхемијом допринела би стварању адекватног плана за даљи третман пацијената, који би био мултидисциплинаран, и укључивао би и психијатра. Психијатријско лечење доприноси редукцији тегоба и побољшању квалитета живота ове групе пацијената. Упитници самопроцене за

депресивност, анксиозност и стрес могу послужити као додатни скрининг за идентификацију ове групе пацијената, што би представљало велику корист у свакодневном клиничком раду. Такође, идентификовани су типови темперамента који се чешће јављају код пацијената са исхемијом па то може послужити као додатни фактор при стратификацији пацијената са ИБС.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања су објављени у часопису индексираном на SCI листи (M23).

1. **Sreckovic M, Jagic N, Miloradovic V, Neskovic A, Soldatovic I, Srdanovic I.** Association of coronary ischemia estimated by fractional flow reserve and psychological characteristics of patients. *Adv Interventional Cardiol* 2017;13,2(48):1-5

Планирано је и да остали резултати овог истраживања буду публиковани у неком од истакнутих часописа од међународног значаја и буду приказани на научним и стручним скуповима у виду усмене презентације.

ЗАКЉУЧАК


Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Миодрага Срећковића под називом ” Повезаност депресије и анксиозности са коронарном исхемијом процењеном фракционом резервом протока (ФФР)” на основу свега наведеног оцењује да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Миодрага Срећковића, урађена под менторством проф др Николе Јагића, има оригинални научни и практични значај. Докторска дисертација указала је на потребу мултидисциплинарног приступа пацијентима са ИБС, који подразумева употребу упитника самопроцене психолошких карактеристика ради идентификације пацијената у повишеном ризику и укључивање психијатра у лечење ових пацијената.

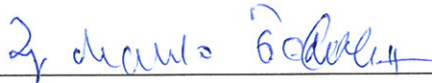
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом ” Повезаност депресије и анксиозности са коронарном исхемијом процењеном фракционом резервом протока (ФФР)” кандидата Миодрага Срећковића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

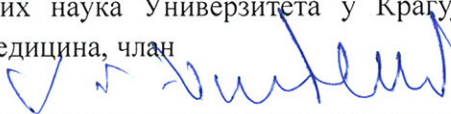
1. проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



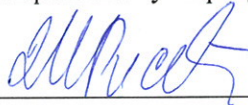
2. проф. др Бранко Белеслин, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



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



4. проф. др Драгана Игњатовић Ристић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан



5. проф. др Мирјана Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан



У Крагујевцу,
07.07.2017. године