

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗБОРНОМ ВЕЋУ

ПРЕДМЕТ: **ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Комисија за оцену завршене докторске дисертације кандидата Мр сци мед др Светлане Међедовић формирана на седници Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу од 15. 04. 2009. у саставу:

1. Доц. др Наташа Петронијевић, доцент Медицинског факултета у Београду, председник
2. Доц. др Владимир Љ. Јаковљевић, доцент Медицинског факултета у Крагујевцу, ментор
3. Доц. др Небојша Тасић, доцент Медицинског факултета у Београду, члан

разматрала је докторску дисертацију под називом “**Значај НТ про-б-типа натриуретског пептида у прогнози болесника са акутним коронарним синдромом без СТ елевације**”. На основу увида у приложеној докторску дисертацију подноси Изборном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Докторска дисертација Мр сци мед др Светлане Међедовић под називом “**Значај НТ про-б-типа натриуретског пептида у прогнози болесника са акутним коронарним синдромом без СТ елевације**” изложена је на 83 странице, укључујући и библиографске податке. Резултати су изложени кроз 24 графикона и 15 табела, док уводни део садржи 10 слика. Садржај докторске дисертације изложен је у седам поглавља: увод, циљ рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У библиографским подацима наведено је 107 библиографских јединица из међународних и домаћих научних публикација.

Рад се бави проблематиком из области клиничке кардиологије, са посебним акцентом на новом дијагностичком и прогностичком маркеру, можданом натриуретском пептиду-БНП, односно *N*-терминалном фрагменту његовог прекурсора (про БНП) код болесника са акутним коронарним синдромом без СТ елевације. Циљ истраживања је био да се одреде концентрације НТ- про-БНП-а у плазми болесника са АКС и да се испита да ли његове вредности корелирају са ехокардиографским параметрима систолне и дијастолне функције срца, односно да ли се једноставним мониторингом НТ-про-БНП-а може предвидети прогноза болесника са АКС и кориговати терапијски протокол.

Према врло прецизно постављеном експерименталном дизајну, кандидат је у свом раду пратио 62 испитаника, које су били подељени у две групе: I група (контрола), болесници са АКС без СТ елевације и нормалним вредностима НТ про-БНП-а (вредности 0-14.75 pmol/l), коју је чинило 18 болесника и II група, болесници са АКС без СТ елевације али са повишеним вредностима НТ про-БНП-а (> 14.75 pmol/l), коју је чинило 44

болесника. При избору болесника кандидат је имао у виду да се код особа старијих од 75 година могу наћи повишене вредности НТ-про-БНП-а, те су у студију укључени само болесници са АКС старости до 75. г. који не болују од неког оболења које је праћено повишеним вредностима НТ-про-БНП-а. Учињена су 2 прегледа, први на почетку истраживања и други након 6 месеци. При првом и другом прегледу одређиване се концентрација НТ-про-БНП-а у крви, вредности систолног и дијастолног крвног притиска, рутинске лабораторијске анализе (глукоза, уреа, креатинин, ЦК, ЦК-МБ, тропонин, ЦРП, холестерол, триглицериди), електрокардиограм, ехокардиографски и **вентрикулографски** параметри систолне и дијастолне функције функције леве коморе. Концентрација НТ-про-БНП-а у серуму одређивана је 24h након хоспитализације (када очекујемо његове максималне вредности). За процену систолне функције одређивани су: ејекциона фракција (ЕФ), дијастолна и систолна димензију леве коморе, дебљина септума и задњег зида леве коморе и фракционо скраћење (ФС). Критеријуми за оцену нормалне систолне функције били су: ЕФ >50% и ФС у интервалу од 28-42%. При процени дијастолне функције одређивана је: 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 били 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 је процењивана 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

С обзиром на недовољно познате податке о потенцијалној улози НТ-про-БНП-а у прогнози болесника са АКС **ЦИЉ** истраживања је био да пружи детаљније податке о концентрацији НТ-про-БНП-а у болесника са АКС и одреди његова корелација са ехокардиографским параметрима систолне и дијастолне функције срца чиме би се једноставним мониторингом НТ-про-БНП-а предвидела прогноза болесника са АКС.

У поглављу МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ се види да је кандидат поделио испитаника у две испитиване групе

I група (18 испитаника) - контролна група, коју су чинили болесници са АКС без СТ елевације и нормалним вредностима НТ про-БНП-а (вредности 0-14.75 pmol/l),

II група (44 испитаника) - испитивана група, коју су чинили болесници са АКС без СТ елевације али са повишеним вредностима НТ про-БНП-а (>14.75 pmol/l)

У статистичкој обради података средња вредност \pm СД је коришћена као дескриптивна мера нормално дистрибуираних варијабли. При статистичкој обради резултата је коришћен програм СПСС 10.0 (који подразумева примену свих потребних статистичких тестова као што су Соx-ов пропорционални модел, уни и мултиваријантна анализа варијансе, Студент-ов Т тест, χ -квадрат тест, линеарна корелација). Статистичка значајност ће бити прихватана на нивоу од 0,05 и мањем.

Сва истраживања су спроведена у периоду од новембра 2006. до јуна 2008. године у Клиникама за ургентну интерну медицину и кардиологију ВМА, као и Катедри физиологију Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу.

Резултати приказани у докторској дисертацији показују:

- Болесници са акутним коронарним синдромом и референтним вредностима NT-про-БНП имају у знатно мањој мери компромитовану систолну функцију леве коморе у односу на болеснике са повишеним вредностима ових пептида.
- Забележен је и висок степен негативне корелације вредности NT-про-БНП-а и ехокардиографски утврђене систолне функције леве коморе у болесника са акутним коронарним синдромом. То значи да налаз повишених вредности овог пептида у серуму можемо са великом сигурношћу рећи (без ехокардиографског прегледа болесника) да је систолна функција леве коморе компромитована.
- Једноставним мониторингом једног биомаркера као што је NT-про-БНП, у болесника са акутним коронарним синдромом, може се пратити систолна функција леве коморе.
- Висока сензитивност и специфичност NT-про-БНП-а за СФЛК даје нам за право да га сматрамо предиктором систолне функције леве коморе.
- Повишене вредности NT-про-БНП-а предиктор су коронарних догађања (СС, АИМ) и леталног исхода, ЦРП је предиктор АИМ и леталног исхода а у мањој мери СС, ЦК је предиктор леталног исхода.
- Удруженост повишених вредности више биомаркера код болесника са акутним коронарним синдромом има за последицу већу учесталост коронарних догађања. Налаз повишених вредност NT-про-БНП-а, ЦК и ЦРП-а указује на опасност од могућег леталног исхода.
- За остале биомаркере (ЦК-МБ, ТнТ) не може се рећи да су предиктори коронарних догађања код наших болесника.

СПИСАК ПУБЛИКОВАНИХ РАДОВА Мр сци мед др СВЕТЛАНЕ МЕЂЕДОВИЋ

Радови објављени у домаћим часописима (Р61):

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 2009 (prihvaćen za štampu).
3. **Mededović S**, Jakovljević V, Vujanić S, Pavlović M, Randelović D, Komadina-Vuković M. The importance of NT-pro-BNP in evaluation of left ventricular function in patients suffering from coronary heart disease. Ser J Exp Clin Res 2009; 10(1): 11-15

Радови саопштени на међународним научним скуповима, штампани у изводу (Р71):

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 controvesy. 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 Mitteleuropoe 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 artritismom. 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 artritismom. 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, **Međedović 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, **Međedović 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, **Međedović S**, Matunović R, Rađen G, Mijailović Z. Kombinacija kinidina i verapamila u konverziji atrijalne fibrilacije/flatara u sinusni ritam. III Kongres Kardiologa Srbije. Hotel Inter Kontinental Beograd 12 - 15 decembar 2000. Knjiga abstrakta.
16. Pavlović P, **Međedović 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, **Međedović S**, Matunović R, Raden G. Kombinacija kinidina i verapamila u konverziji atrijalne fibrilacije /flatara u sinusni ritam. III Kongres Kardiologa Srbije. 12-15 Decembar Beograd 2000. Knjiga Abstrakta.
18. Pavlović P, Matunović R, **Međedović 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, **Međedović S**. Korelacija težine koronarne arterijske bolesti, ejakcione 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, **Međedović S**. Korelacija antiaritmjskih lekova korišćenih za konverziju atrijalne fibrilacije u sinusni ritam и učestalosti recidiva atrijalne fibrilacije. Kongres kardiologa Srbije, Beograd, Sava Centar 17-20. oktobar 2002. g. Knjiga abstrakta.
21. **Međedović 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. **Međedović S**, Stefanović D. Učestalost pridruženih bolesti u bolesnika sa RA. Godišnji kongres reumatologa SCG, Novi Sad, 1.-3. oktobar 2003. g. Knjiga abstrakta.
23. **Međedović S**. Lipidni status pilota RV SCG. Sedmi kongres interne medicine SCG, Igalo, 23-27. jun 2004. g. Knjiga abstrakta.
24. **Međedović 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. **Međedović S**. Učestalost anemije kao sistemske manifestacije u bolesnika sa reumatoidnim artritismom. XXV konferencija opšte medicine, Zlatibor, 11-16 oktobar 2004. g. Knjiga abstrakta.
26. **Međedović S**. Gojaznost kao faktor rizika kod pilota RVSCG sa arterijskom hipertenzijom. XXV konferencija opšte medicine, Zlatibor, 11-16 oktobar 2004. g. Knjiga abstrakta.
27. **Međedović S**. Hepatosplenomegalija u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom. XXV konferencija opšte medicine, Zlatibor, 11-16 oktobar 2004. g. Knjiga abstrakta.
28. **Međedović S**. ACE inhibitori i Ca antagonisti u terapiji arterijske hipertenzije. XXV konferencija opšte medicine, Zlatibor, 11-16 oktobar 2004. g. Knjiga abstrakta.
29. **Međedović S**. Kardiovaskularne manifestacije u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom. Vrnjačka Banja, jun 2005. g. Knjiga abstrakta.
30. **Međedović S**. Atrijalna fibrilacija i dimenzije leve komore u hipertenzivnih pacijenata. Vrnjačka Banja, jun 2005. g. Knjiga abstrakta.

31. **Međedović S.** Učestalost monoterapijskog pristupa u lečenju esencijalne arterijske hipertenzije. Vrnjačka Banja, jun 2005. g. Knjiga abstrakta.
32. **Međedović S.** Poređenje elektrokardiografskog i ehokardiografskog nalaza hipertrofije leve komore u bolesnika sa hipertenzijom. Vrnjačka Banja, jun 2005. g. Knjiga abstrakta.
33. **Međedović S.** Pridružene bolesti kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom. XXVI konferencija opšte medicine 2005. g. Knjiga abstrakta.
34. **Međedović S.** Manifestacije na koži kod reumatoloških bolesnika. XXVI konferencija opšte medicine 2005. g. Knjiga abstrakta.
35. **Međedović S.** Očne promene kao sistemske manifestacije bolesti u reumatoidnom artritisu. XXVI konferencija opšte medicine 2005. g. Knjiga abstrakta.
36. **Međedović S.** Neuropatije kod pacijenata sa Sjögrenovim sindromom. XXVI konferencija opšte medicine 2005. g. Knjiga abstrakta.
37. **Međedović S.** Da li srčana frekvencija može predstavljati marker prognoze u koronarnih bolesnika? Kongres kardiologa SCG 2005. g. Herceg Novi. Knjiga abstrakta.

МИШЉЕЊЕ И ЗАКЉУЧАК

Докторска дисертација под називом **“Значај НТ про-б-типа натриуретског пептида у прогнози болесника са акутним коронарним синдромом без СТ елевације”** кандидата Мр сци мед др Светлане Међедовић представља оригиналан допринос потпунијем сагледавању улоге НТ- про-БНП-а у болесника са АКС и корелацијом његових вредности са ехокардиографским параметрима систолне и дијастолне функције срца. На тај начин би се на врло једноставан начин, мониторингом НТ-про-БНП-а, могла предвидети прогноза болесника са АКС и утицати тиме на терапијски протокол. Од посебног значаја је сегмент истраживања који управо третира корелацију биохемијског, ехокардиографског и свеукупног клиничког налаза, јер систематично истраживање таквог обима до сада није обрађено у светској и домаћој литератури. С обзиром да је проблематика више него актуелна, резултати ове студије могу бити смернице у даљем истраживању и допринос у могућим модификацијама у дијагностици и клиничком третману АКС.

На основу свега изложеног, Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу да прихвати извештај о оцени докторске дисертације под називом **“ Значај НТ про-б-типа натриуретског пептида у прогнози болесника са акутним коронарним синдромом без СТ елевације”** кандидата Мр сци мед др Светлане Међедовић и одреди комисију за јавну одбрану.

Чланови комисије:

1. Доц. др Наташа Петронијевић, доцент
Медицинског факултета у Београду, председник
Научна област: БИОХЕМИЈА

2. Доц. др Владимир Љ. Јаковљевић, доцент
Медицинског факултета у Крагујевцу, ментор
Научна област: ФИЗИОЛОГИЈА

3. Доц. др Небојша Тасић, доцент Медицинског
факултета у Београду, члан
Научна област: ИНТЕРНА МЕДИЦИНА
