

Оцену готове докторске тезе,  
доставља.-

**НАСТАВНОМ-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВМА  
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ**

На основу одлуке бр. 44/39 која је донета на 39. седници Наставно-научног већа Медицинског факултета ВМА УО, одржаној дана 31.03.2016. именована је комисија за оцену готове докторске тезе ВС асист. мр сц. Сњежане Вукотић из Клинике за ургентну интерну медицине под називом:

**“Удруженост серумске концентрације паратиреоидног хормона са смртним исходом и акутном срчаном инсуфицијенцијом код болесника са акутним инфарктом миокарда са СТ елевацијом“**

Након темељног проучавања готове докторске тезе и увидом у научни и стручни рад докторанта, комисија у саставу: пук. проф. др сц. Слободан Обрадовић МФ ВМА УО, проф. др сц. Бранко Белеслин Медицински факултет Универзитета у Београду, проф. др сц. Анђелка Ристић МФ ВМА УО, проф. др сц. Бранислава Глишић МФ ВМА УО, доц. др сц. Тамара Драговић МФ ВМА УО, подноси Наставно-научном већу МФ ВМА УО следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСKE ТЕЗЕ**

Докторски рад ВС асист. мр сц. Сњежане Вукотић написан је на 110 страна текста и подељен је на следећа поглавља: УВОД (30 страна), ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА (1 страна), МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ (5 страна), РЕЗУЛТАТИ (30 страна), ДИСКУСИЈА (20 страна), ЗАКЉУЧЦИ (1 страна) и ЛИТЕРАТУРА (24 стране). Резултати су илустровани са укупно 10 табела и 25 слика. У раду је цитирано 200 литературних података. Рад по својој структури има све елементе докторског рада.

Истраживање приказано у докторском раду је из области кардиологије, а уже из области акутног коронарног синдрома и веома је актуелно с обзиром да је испитивање различитих биомаркера у акутном коронарном синдрому веома битно за процену ризика за исход што опредељује и различите терапијске приступе. Ради се о научном раду који у фокус доноси паратиреоидни хормон (ПТХ) као биомаркер најзначајнијих исхода у акутном инфаркту миокарда, а то су срчана инсуфицијенција и смртни

исход. С обзиром на ширину појма акутног коронарног синдрома и утицај терапије на исход болести прецизно је дефинисано да ће у студију бити укључени пацијенти са инфарктом миокарда са СТ елевацијом који су лечени реперфузионом терапијом типа примарне percutane koronarne intervencije.

Истраживање је оригинално и са намером да донесе нове чињенице и сазнања из ове области кардиологије. Паратиреоидни хормон је, има бројне кардиоваскуларне ефекате, али његова улога и прогностички значај у акутном инфаркту миокарда је непознат.

Наиме, паратиреоидни хормон најчешће се спомиње због улоге у хомеостази калцијума, али има и своја дејства на кардиоваскуларни систем. У експерименталним студијама, ПТХ показује позитиван инотропни и хронотропни ефекат на срчани мишић, као и снажан вазодилататорни ефекат на коронарне артерије, што може бити значајно у акутној миокардној исхемији. С друге стране, хронично повишене серумске концентрације ПТХ доводе до хипертензије и хипертрофије миокарда леве коморе срца. Добро је познато да пацијенти са терминалном фазом бубрежне инсуфицијенције развијају секундарни хиперпаратиреоидизам и последично изражену хипертрофију леве коморе и дифузне калцификације зидова крвних судова, укључујући и коронарне атерије. У епидемиолошким студијама повишене серумске концентрације ПТХ биле су предиктор морталитета у стабилној коронарној болести и хроничној срчаној инсуфицијенцији. Осим тога, на основу досадашњих истраживања у акутном инфаркту миокарда ПТХ има утицај на хемодинамски статус и регенерацију миокарда. Позитиван хронотропни и инотропни ефекат, као и вазодилататорни ефекат ПТХ имају заштитну улогу на миокард у срчаној инсуфицијенцији. ПТХ, према досадашњим сазнањима, има и значајну улогу у регенеративном процесу јер преко активације остеобласта из коштане сржи доводи до секреције гранулоцитног фактора формирања колонија и мобилизације матичних ћелија из коштане сржи у периферну крв у акутном инфаркту миокарда. Такође, ПТХ доводи до стабилизације фактора произведеног из строме у исхемичном миокарду и последично, има улогу у „хомингу“ стем ћелија у оштећеном миокарду.

На основу изнетих уводних разматрања о потенцијалним ефектима ПТХ код болесника са акутним инфарктом миокарда постављена је хипотеза:

Серумска концентрација ПТХ значајнији предиктор раног смртог исхода и срчане слабости код болесника са акутним инфарктом миокарда са СТ елевацијом који су лечени реперфузионом терапијом, у односу на класичне биомаркере - гликемију при пријему, максималне концентрације ЦК-МБ, ЦРП и БНП-а у серуму, код болесника који немају тежи степен бубрежне инсуфицијенције.

Тиме је веома добро дефинисано шта се жели постићи и значај паратиреоидног хормона се успоређује са сада најбољим и начешће коришћеним биомаркерима за наведене исходе у акутном инфаркту миокарда са СТ елевацијом. Такође, добро је дефинисано који пацијенти неће бити укључени у студију с обзиром на утицај хроничне бубрежне инсуфицијенције на серумске концентрације паратиреоидног хормона.

Постављени су следећи циљеви истраживања:

1. Утврдити како се креће серумска концентрација ПТХ у акутном инфаркту миокарда.
2. Утврдити предиктивну вредност максималне серумске концентрације ПТХ у односу на развој акутне срчане инсуфицијенције и смртни исход у периоду од 6 месеци.
3. Упоредити предиктивну вредност серумске концентрације ПТХ са гликемијом на пријему, максималним серумским концентрацијама ЦК-МБ, ЦРП и БНП у односу на настанак акутне срчане инсуфицијенције и смртни исход у периоду од 6 месеци.
4. На основу МДРД („Модифицатион оф Диет ин Ренл Дисеасе“) формуле ће се израчунати степен гломеруларне филтрације код болесника на пријему и из студије.
5. Концентрација ПТХ, калцијума и фосфора ће бити упоређене са вредностима у контролној групи пацијената који су упоредљиви по факторима ризика са нашом експерименталном групом.

У поглављу МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ кандидаткиња је јасно и детаљно представила дизајн и методологију истраживања. Истраживање је дизајнирано и спроведено као проспективна студија, а одобрено је од стране Етичког одбора ВМА. у току 2013. године

У истраживање је било укључено 390 пацијената са акутним инфарктом миокарда са СТ елевацијом који су лечени у Клиници за ургентну интерну медицину. Сви пацијенти ће бити лечени реперфузионом терапијом која је примењена унутар 12 сати од почетка бола и свим испитаницима је учињена коронарна ангиографија са или без ПЦИ унутар 24 сата од почетка бола.

Свим пацијентима ће бити узета је детаљна анамнеза, посебно у вези са факторима ризика за исхемијску болест срца, комплетан физикални преглед, лабораторијске анализе, ЕКГ, ултразвук срца.

Све лабораторијске анализе су урађене коришћењем стандардизованих лабораторијских метода у Институту за медицинску биохемију ВМА.

Гликемија је одређивана при пријему из венске крви. ПТХ је бити одређиван наташте, ујутро, из венске крви, прва три дана по пријему. ЦК-БМ је

одређиван на осам сати, у току 72 сата. БНП и ЦРП су одређивани ујутро први и други дан по пријему наташте.

На основу МДРД („Модифицицион оф Диет ин Ренал Дисеасе“) формуле је израчунат степен гломеруларне филтрације код болесника на пријему. Болесници са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом (клиренс креатинина мањи од 30 мл/мин/м<sup>2</sup>- четврта и пета група болесника по препорукама за одређивање тежине бубрежне инсуфицијенције) су искључени из студије.

Исходи су дефинисани на следећи начин:

-Акутна срчана слабост подразумева постојање симптома и знакова срчане слабости који су захтевали парентералну примену диуретика.

- Укупни смртни исход је подељен на смртни који се догодио током иницијалне хоспитализације и у периоду од 6 месеци праћења

## 2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ ОСНОВНИХ РЕЗУЛТАТА:

- Цела кохорта пацијента је подељена на основу квантила концентрација ПТХ у крви у 4 групе. Дескриптивна статистика је показала одређене разлике у особинама пацијената између квантила ПТХ. Наиме пацијенти у 4. квантилу су значајно старији, већа је учесталост женског пола и артеријске хипертензије. Пацијенти у 4. квантилу имају значајно дуже тотално исхемијско време и лошији проток кроз инфарктну артерију након перкутане коронарне интервенције.
- Пацијенти у четвртом квантилу ПТХ су имали значајно лошије интрахоспитално и 6-месечно преживљавање него пацијенти у осталим квантилима.
- Пацијенти у четвртом квантилу ПТХ су значајно чешће имали симптоме акутне срчане инсуфицијенције током 6 месеци праћења у односу на остале квантиле.
- И пацијенти у четвртом квантилу ЦРП-а, гликемије и ЦК-МБ су имали значајно лошије шестомесечно преживљавање од пацијената у осталим квантилима.
- Навећу ареу испод РОЦ криве за 6-месечно преживљавање су имали максимална вредност ЦРП-а, па затим ПТХ.
- Највећу ареу за преживљавање током 6 месеци без нефаталне акутне срчане инсуфицијенције су имали максимална вредност ЦРП-а и ПТХ.
- У Коксовој регресионој анализи једино су квантили ПТХ сами за себе били предиктор 6-месечног смртог исхода а у комбинацији са квантилима ЦРП-а били су и значајан предиктор нефаталне акутне срчане инсуфицијенције у овом периоду.

## 3. ОЦЕНА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

У поглављу дискусија докторант је јасно изнео своје основне резултате рада и дискутовао их у односу на литературне податке на врло објективан и

критичан начин покушавајући да објасни основне патофизиолошке процесе који стоје иза мерења и прогностичког значаја појединих биомаркера. Такође се износе јасно и ограничења рада јер се у једног броја болесника није из тегничких разлога могао урадити БНП.

Посебан значај овог истраживања је што се као важан и могући предиктор смртног исхода и акутне срчане инсуфицијенције код болесника са акутним инфарктом миокарда са СТ елевацијом који су лечени на најсавременији начин појављује и концентрација ПТХ у крви. Овај хормон није само одраз катехоламинског екцеса који се јавља у раној фази инфаркта срца него по свој прилици има и важну улогу у патофизиологији репарације срчаног мишића и представља један од компензаторних механизма којим се организам брани од акутне ослабљене срчане функције. Мера раног пораста концентрације ПТХ код болесника са акутним инфарктом представља лош прогностички знак.

#### **4. ОБЈАВЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ**

Кандидаткиња је као аутор и коаутор објавила следеће радове који су проистекли из овог истраживања:

1. Obradovic S, **Vukotic S**, Dzudovic B, Marinkovic J, Vujanic S, Banovic M, Obradović D. Prognostic value of serum parathyroid hormone in ST elevation myocardial infarction patients. *Vojnosanit pregl* 2016; (u štampi)
2. **Vukotić S**, Ristić A, Djenic N, Ratkovic N, Romanovic R, Vujanic S, Obradovic S. Association between serum concentration of parathyroid hormone and left ventricle ejection fraction, and markers of heart failure and inflammation in ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Vojnosanit pregl* 2016; (u štampi)

#### **1. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ**

Кандидаткиња ВС асист. мр сц. Сњежана Вукотић испуњава све услове дефинисане одлуком Наставно-научног већа бр. 6/488 од 25.10.2007. године. Докторска теза под насловом „ **Удруженост серумске концентрације паратиреоидног хормона са смртним исходом и акутном срчаном инсуфицијенцијом код болесника са акутним инфарктом миокарда са СТ елевацијом** “ представља оригинални научни рад из области кардиологије. Истраживање је спроведено по свим начелима научно-истраживачког рада. Теза је написана јасно, систематично, студиозно и целовито. Теза је донела нови и веома интересантан резултат

да ниво ПТХ у крви у раној фази акутног инфаркта миокарда са СТ елевацијом представља одличан прогностички параметар за средњерочно преживљавање и развој симптома и знакова акутне срчане инсуфицијенције.

На основу изнетог, чланови Комисије једногласно закључују да докторска теза ВС асист. мр сц. Сњежане Вукотић испуњава све предвиђене критеријуме које академска пракса захтева, и као таква представља значајан допринос проучавању дате проблематике. С обзиром да кандидаткиња испуњава све законом предвиђене услове за одбрану тезе, Комисија са највећим задовољством предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду да овај рад прихвати као завршену докторску тезу и омогући њену јавну одбрану.



Проф. др сци Слободан Обрадовић



Проф. др сци Бранко Белеслин



Проф. др сци Анђелка Ристић



Проф. др сци Бранислава Глишић



Доц. др сци Тамара Драговић