

25.10.2022	
05	11885
1201287	
05-8963	

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 09.04.2022. године у Крагујевцу, одлуком бр. IV-03-274/16 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом

„Утицај шећерне болести на појаву тромбозе стента код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком” кандидата Маје Стојановић, у следећем саставу:

- 1. проф. др Горан Давидовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
- 2. проф. др Марко Фолић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан
- 3. проф. др Бранко Белеслин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

Комисија је прегледала и темељно анализирао достављену докторску дисертацију кандидата Маје Стојановић и подноси Научно-наставном већу следећи извештај.

2. ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Маје Стојановић под називом “Утицај шећерне болести на појаву тромбозе стента код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком” урађена је под менторством проф. др Виолоте Ирић Тупућ, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина.

Наведена докторска дисертација представља оригиналну научну студију чији је предмет испитивања одређивање нивоа појаве тромботичких компликација код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком у зависности од постојања шећерне болести. Коришћење перкутане коронарне интервенције (PCI) за лечење коронарне исхемијске болести доживело је експанзију у претходних неколико деценија. У исто време, процедурални успех, сигурност и трајност PCI су се значајно побољшали због непрекидних технолошких побољшања, побољшања у перипроцедуралној додатној фармакологији и бољег разумавања раних и касних исхода лечења. Ова побољшања подржавају експанзивно коришћење PCI као дефинитивне терапије. Највећи напредак у перкутаним коронарним интервенцијама, још од самог увођења методе представљају стентови – металне ендопротезе које се перкутаним путем уграђују на циљно место у коронарној артерији. Примена стентова значајно је смањила и ране и касне компликације коронарних ангиопластика. Иако је овај револуционарни проналазак направио прекретницу у области хирургије и интервентне кардиологије, она је ипак имала и своје недостатке у виду повећаног ризика од настанка тромбозе и ре-стенозе. Компоненте стента обложеног леком (DES) се могу поделити на платформу (стент), носач (обично полимер) и средство (лек). Стентови представљају идеално средство јер омогућују локално ослобађање активне супстанце на место самог сужења крвног суда. Развој одговарајућег носача за транспорт лека је представљао приличан изазов јер је носач морао бити механички резистентан на абразију за време имплантације, погодан за стерилизацију, погодан за временски и дозно контрлисано ослобађање лека, нетромбоген и антиинфламаторан. Након бројних покушаја и испитивања, полимери су данас најчешће употребљивани носачи на стентовима. Трећа компонента, лек који се ослобађа, би требало да успешно инхибира комплексну каскаду догађаја који доводе до неоинтималне пролиферације након имлантације стента. Инфламаторни и пролиферативни механизми општег ткивног одговора и специфичне компоненте крви и зида крвног суда представљају потенцијалне циљеве терапијског приступа са циљем да се смањи неоинтимална пролиферација.

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

Допринос ове докторске дисертације огледа се у допуни постојећих сазнања о појави тромбозе стента као изузетно важне компликације за коју је потребан константан клиничко истраживачки рад да би се утицало на спречавање појаве тромбозе стента . Због чега је основни циљ истраживања одредити ниво појава тромботичких компликација код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком (drug-eluting стентови) у зависности од постојања дијабетес мелитуса. У складу са овим основним циљем дефинисане су учесталости појаве укупног броја акутних, субакутних, удаљених и врло удаљених тромбоза у зависности од постојања шећерне болести код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком (drug-eluting стентови). Утврђена је дистрибуција атеросклеротских промена на коронарним крвним судовима код пацијената са дијабетес мелитусом, инциденца значајних срчаних догађаја, анализа утицаја квалитета гликорегулације на појаву тромбозе стента. Кардиоваскуларне болести, а пре свега коронарна болест, представљају водећи узрок смрти широм света. Коронарна болест представља сложену групу обољења коју карактерише опструктивна или неопструктивна акумулација атеросклеротских плакова у епикардним артеријама. Као последица отежаног протока крви јавља се смањено снабдевање срчаног мишића кисеоником, са пратећим болом у грудима. Болест може имати дуг, стабилан период али може постати нестабилна у било ком тренутку услед акутних атеротромботских догађаја узрокованих ерозијом или руптуром плака. Коронарна болест је хронична, прогресивна и озбиљна чак и у наизглед „мирним“ периодима. Динамична природа коронарне болести може довести до различитих клиничких презентација које се најчешће категоришу као акутни коронарни синдроми и хронични коронарни синдроми. Перкутана коронарна интервенција је најчешћа реваскуларизациона процедура која се изведе преко милион пута годишње широм света. Током последњих 20 година ова процедура је унапређена новим технологијама, укључујући и развој нових генерација стентова што је допринело повећању успеха процедуре и смањењу морталитета повезаног са РСІ. Примена коронарних стентова данас представља методу избора код највећег броја пацијената са стенозом коронарних артерија који се подвргавају РСІ. Дијабетес мелитус снажан је фактор ризика за настанак атеросклерозе уз повећање ризика за настанак кардиоваскуларних догађаја укључујући акутни инфаркт миокарда са елевацијом СТ-сегмента, акутни инфаркт миокарда без елевације СТ-елевације, нестабилну ангину пекторис и потребу за кардиохируршком реваскуларизацијом миокарда и перкутаном коронарном интервенцијом. Постоји више узрока за ранији настанак атеросклерозе артерија уз лошији исход лечења болесника са дијабетес мелитусом и кардиоваскуларном болешћу. Код дијабетичара је израженија дисфункција ендотела, повећана је активност тромбоцита, повећана је ћелијска пролиферација и повећана је синтеза ванћелијског матрикса. Овоме још треба придодати упалну компоненту и

оштећење фибринолизе с тенденцијом настанка тромбозе и упалног процеса. Дисфункција ендотела повезана је с циркулирајућим проупалним цитокинима. Постоји изражена повезаност повишене базалне вредности цитокина као што је интерлеукин-6 (IL-6) и Ц-реактивног протеина (ЦРП) уз настанак матаболичког синдрома што укључује гојазност централног типа. Повећана активност тромбоцита код дијабетичара повећава тромботски потенцијал. Тромбоцити код дијабетичара су већи и имају већи број GP IIb/IIIa рецептора. Код дијабетичара, инсулин и глукоза заједно подстичу ћелијску пролиферацију и синтезу ванћелијског матрикса. Хипергликемија утиче на факторе раста и додатно на синтезу ванћелијског матрикса као што су колаген, фибронектин и ламинин. Резултат међусобних деловања наведених фактора је агресивна природа коронарне атеросклерозе, уз слабије развијене колатерале, другачији одговор на перкутану коронарну интервенцију уз релативно лошији исход лечења и лошије преживљење. Успех стентова обложених леком у великој мери зависи од сваке компоненте комплекса и интеракције између елемената самог комплекса. Различити DES имају различит потенцијал да инхибирају неоинтималну пролиферацију. С обзиром да се експерименти на животињским моделима не могу директно превести у људску популацију, користе се резултати клиничких студија. Стентови обложени сиролимусом и паклитакселом су сигурно и ефикасно средство у перкутаним коронарним интервенцијама спроведеним за лечење атеросклеротске болести коронарних артерија.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "PubMed" и "CoBSON", уз коришћење одговарајућих кључних речи: "coronary disease", "stent thrombosis", "diabetes", "coronary artery stents", "drug-eluting stents", "myocardial infarction" и "dual antiplatelet therapy", нису пронађене сличне студије по питању дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Маје Стојановић под називом „Утицај шећерне болести на појаву тромбозе стента код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Маја М. Стојановић је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала школске 2013/2014. године. Усмени докторски испит положила је 04.03.2015. са оценом 6.

Докторску дисертацију на тему „Утицај шећерне болести на појаву тромбозе стента код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком“ пријавила је 10.07.2018. Позитиван извештај комисије о оцени научне заснованости теме

докторске дисертације усвојен је на Наставно – научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу 10.07.2019 број IV-03-584/19., а Веће за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу дало је сагласност за израду докторске дисертације 10.07.2019 број IV-03-584/19.

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

Маја Стојановић је аутор више оригиналних научних радова објављених у часописима индексираним на *SCI* листи: 2 публикације категорије M23 и две публикација категорије M51, и једна публикација категорије M53. Резултати радова наведених под бројевима 1 и 4 саставни су део докторске дисертације чиме је кандидат и формално испунио захтев за одбрану дисертације.

1. Stojanovic M, Iric Cupic V. Effect and Significant of Hyprlipoproteinemia on Stent Thrombosis in Patients with Implanted Drug-Eluting Stents: The 5-Year Follow Up Study. The American Journal of the Medical Sciences. 2021; doi.org/10.1016/j.amjms.2021.05.012. **M23**

2. Stojanovic M, Babic R, Stajic Z, Cizmic M, Iric Cupic V. Acute and Remote Thrombotic Complications in Patients with Implanted Drug-eluting Stents; Influence of Smoking as a Risk Factor. Journal of the Hong Kong College of Cardiology. 2019; 27(1): 1027-7811. **M51**

3. Ratkovic N, Pandrc M, Stojanovic M, Rancic N. Relationship between plasma high-sensitivity C-reactive protein and traditional cardiovascular risk factors among active-duty military personnel in Republic of Serbia. Vojnosanit Pregl. 2022; 79 (07): doi: 10.2298/VSP210122030R. **M23**

4. Stojanovic M, Ćizmic M, Stajic Z. Influence and importance of diabetes, the five-year outcomes in patients who underwent percutaneous coronary intervention. Materia Medica. 2017; 33(1): 1480-1486. **M53**

5. Stajic Z, Mijailovic Z, Bogavac M, Lazovic B, Stojanovic M. Cardiovascular diseases during pregnancy and delivery. Med Pregl. 2013;66(11-12):507-13. **M51**

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

Сprovedено истраживање је реализовано у потпуности у складу са пријавом теме докторске дисертације. Наслов тезе, циљеви истраживања и примењена методологија су идентични наведеним подацима у пријави тезе.

Докторска дисертација Маје Стојановић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Теза је написана је на 62 страна и садржи 10 табела, 14 графикана. Поглавље Литература садржи 89 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих научних/стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидаткиња је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, уз цитирање релевантне литературе, изложила актуелна сазнања о коронарној болести, коронарним артеријским стентовима. Истакнута су и доступна сазнања о компликацијама везаним за стентове обложене леком и утицају шећерне болести.

Циљеви истраживања су јасно изложени и дефинисани у складу са одобреним, приликом пријаве тезе. Кандидаткиња је у свом раду извршила анализу учесталости појаве укупног броја акутних, субакутних, удаљених и врло удаљених тромбоза у зависности од постојања шећерне болести код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као ретроспективна, клиничка, неинтервенционистичка са периодом праћења од пет година за сваког пацијента. Од стране Етичког одбора бр. 07062117 Института за Кардиоваскуларне болести Дедиње, дана 30.01.2017. одобрено је спровођење студије. У поглављу Материјал и методе детаљно су описане све коришћене технике у истраживању. Најзначајнији праћени исход код пацијената у испитиваној групи са шећерном болести је тромбоза стента према ARC (Academic Research Consortium) критеријумима. Праћени су и значајни нежељени кардијални догађаји, MACE (major adverse cardiovascular events) – смртни исход, инфаркт миокарда, TVR, TLR, који су дефинисани на следећи начин: Смртни исход је дефинисана тако да може бити кардијалног или некардијалног порекла. Смрт непознатог узрока евидентирана је као кардијалног порекла. Инфаркт миокарда означава некрозу срчаног мишића услед нагло настале оклузије коронарне артерије. На основу исхемијских промена у ЕКГ-у и/или пораста СК три пута изнад горње границе референтних вредности за лабораторију, пораста тропонина Т изнад горње границе референтних вредности коришћени су за дефиницију инфаркта миокарда. Све реинтервенције унутар стента имплантираног током индексне процедуре, као и 5мм проксимално или дистално од ивице имлантираног стента су класификоване као поновна реваскуларизација циљне лезије, TLR (target lesion revascularization). Друге перкутане коронарне интервенције на истом крвном суду ван дефинисане зоне су одређене као поновна реваскуларизација циљног крвног суда, TVR (target vessel revascularization).

Резултати истраживања су систематично конципирани и приказани у табелама (укупно 10), графиконима (укупно 14). Приказ резултата је логичан, прегледан и разумљив. Показано је да у укупној испитиваној студијској популацији тромбоза стента се јавила код 24 (3.42%) испитаника. Од 24 пацијента код којих се јавила тромбоза стента 10 (1.4%) испитаника је имало стент обложен сиролимусом, 14 (2%) испитаника је имало стент обложен паклитакселом. Од 22 пацијента код којих се јавила сигурна тромбоза стента 12 (1.7%) испитаника је имало стент обложен са паклитакселом, 10 (1.4%) испитаника је имало стент обложен са сиролимусом. Вероватна тромбоза стента се јавила код 1 (0,14%) испитаника са паклитакселом, могућа тромбоза стента се јавила код 1 (0,14%) испитаника са сиролимусом. Показано је да је дијабетес мелитус статистички значајан предиктор појаве тромбозе стента у нашој испитиваној популацији.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани и објашњени резултати истраживања уз поређење са доступним и релевантним литературним подацима. Дискусија добијених резултата наговештава значајан потенцијал утицаја шећерне болести на тромбозу стента који допуњују постојећа сазнања и представљају основу за будућа истраживања.

У поглављу Закључци сажето и систематично су дефинисани закључци истраживања који се својим оквиром базирају на постављеним циљевима истраживања.

На основу детаљне анализе достављеног рукописа тезе и пријављене теме дисертације, а ценећи проистекле публикације из области тезе, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидаткиње Маје Стојановић под називом „Утицај шећерне болести на појаву тромбозе стента код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком“ по обиму и квалитету у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

Научни резултати докторске дисертације показали су да тромбоза стента у укупној популацији, дефинитивна према ARC критеријумима, се јавила код 22 пацијента (3,14%), код 5 пацијената (0,7%) је третирано хируршком реваскуларизацијом миокарда, а код 17 пацијената (2,36%) је урађено ре-пци. Вероватна тромбоза стента код 1 пацијента (0,14%), могућа тромбоза стента код 1 пацијента (0,14%).

TLR (target lesion revascularization) – дефинисан као све реинтервенције унутар стента имплантираног током индексне процедуре, као и 5мм проксимално или дистално од ивице имлантираног стента су класификоване као поновна реваскуларизација циљне лезије и TVR (target vessel revascularization) - друге перкутане коронарне интервенције на истом крвном суду ван дефинисане зоне изведене су код 87 (12%) испитаника у укупној популацији.

У укупном броју испитаника значајни, нежељени кардијални догађаји, MACE (major adverse cardiovascular events) – смртни исход, инфаркт миокарда, TVR, TLR имало је 102 (14%) испитаника.

Групе у укупној студијској популацији су подељене на пацијенте са дијабетесом (N= 137) и без дијабетеса (N=564). Ове две групе испитаника међусобно су упоређене у односу на опште клиничке податке.

Дијабетес мелитус је забележен код 81.0% мушкараца и 19.0% жена. Просечна старост испитаника са дијабетес мелитусом била је 52.70 ± 6.57 година, док је код испитаника код којих није откривен дијабетес мелитус просечна старост била 51.80 ± 6.20 година - ова разлика није показала статистичку значајност ($p=0,131$).

Од укупног броја испитаника са дијагностикованим дијабетес мелитусом, њих 48 (35.0%) има активни пушачки статус, док је у групи без дијабетеса 209 (37.1%) испитаника са активним пушачким статусом - без статистички значајне разлике ($p=0,660$).

Хипертензија је забележена код 68 (49.6%) испитаника са дијагностикованим дијабетес мелитусом у односу на 164 (29.1%) у групи испитаника без дијабетеса. Ова разлика била је статистички значајна ($p < 0,001$).

Инфаркт миокарда статистички је значајно учесталији код испитаника са дијабетес мелитусом у односу на испитанике без дијабетес мелитуса, заправо сви испитаници код којих је дошло до развоја инфаркта миокарда након иницијалне перкутане коронарне интервенције били су у групи са дијабетес мелитусом (6.6% према 0.0%), што је показало статистичку значајност $p < 0.001$. И хронична бубрежна болест учесталија је код испитаника са дијабетесом у односу на групу без дијагнозе дијабетес мелитуса (22.6% према 0.0%), $p < 0.001$.

У складу са темом истраживања, испитали смо да ли дијабетес мелитус утиче на појаву тромбозе стента. За ову анализу коришћена је бинарна логистичка регресија која је доказала да је дијабетес мелитус статистички значајан предиктор појаве тромбозе стента у нашој испитиваној популацији. Пацијенти са дијабетес мелитусом имају 23.93 пута већу шансу за појаву тромбозе стента (OR= 23,93, CI 95%: 8,031 - 71,311, $p < 0.001$), а дијабетес мелитус као предиктор објашњава 25.5% варијабилитета зависне променљиве: тромбоза стента.

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан допринос постојећим теоријским сазнањима о тромбози стента, као и о потенцијалима утицаја шећерне болести на тромбозу стента. Документовани потенцијал шећерне болести значајно подстиче и проширује применљивост добијених резултата, посебно имајући у виду значајан број оболелих од шећерне болести.

2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису категорије М23 и у часопису категорије М53.

1. Stojanovic M, Iric Cupic V. Effect and Significant of Hyprlipoproteinemia on Stent Thrombosis in Patients with Implanted Drug-Eluting Stents: The 5-Year Follow Up Study. The American Journal of the Medical Sciences. 2021; doi:10.1016/j.amjms.2021.05.012

2. Stojanovic M, Ćizmic M, Stajic Z. Influence and importance of diabetes, the five-year outcomes in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Materia Medica*. 2017; 33(1): 1480-1486.

ЗАКЉУЧАК

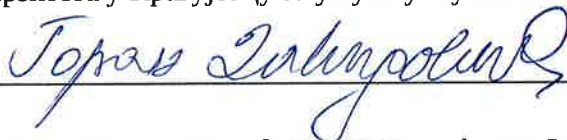
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Маје Стојановић под називом „Утицај шећерне болести на појаву тромбозе стента код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија је мишљења да докторска дисертација кандидата Маје Стојановић под менторством проф. др Виолете Ирић Ђупић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, представља оригинални научни допринос у испитивању утицаја шећерне болести на појаву тромбозе стента.

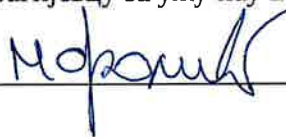
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај шећерне болести на појаву тромбозе стента код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком“ кандидата Маје Стојановић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

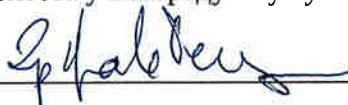
1. проф. др Горан Давидовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



2. проф. др Марко Фолић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан



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



У Крагујевцу,
16.07.2022.