

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

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 13.09.2016. године, одлуком бр. IV-03-834/33 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај примене глукагона и адреналина на исход срчаног застоја изазваног фибрилацијом комора – експериментални модел“ кандидата др Violette Raffay, у следећем саставу:

- 1. Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник,
- 2. Проф. др Мирко Росић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан
- 3. Проф. др Биљана Миличић**, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Violette Raffay и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Violette Raffay под насловом „Утицај примене глукагона и адреналина на исход срчаног застоја изазваног фибрилацијом комора – експериментални модел“ се бави актуелним истраживањем на тему потенцијалне примене глукагона у најтежим поремећајима срчаног ритма.

Срчани застој – cardiac arrest (CA), познат и као кардиопулмоларни или циркулаторни арест је клинички синдром класификован као ”престанак механичког активитета срца, потврђен одсуством знакова циркулације” или престанком спонтаног дисања. Изненадни срчани застој је водећи узрок смрти у Европи са значајним социоекономским импликацијама. Срчани застој годишње доживи 350.000-700.000 особа, а збирни подаци говоре о инциденци прехоспиталног срчаног застоја у 38 особа на 100.000 становника. Прогноза ових пацијената је и даље лоша, о чему говоре подаци преживљавања који када говоримо о хоспиталном отпуста не премашују 11%.

Давно је уочено да успешна иницијална кардиопулмонална ресусцитација (CPR) и повратак спонтане циркулације - *return of spontaneous circulation* (ROSC) су само први кораци ка циљу потпуног опоравка од срчаног застоја. Термин '*post cardiac arrest syndrome*' је повезан са патофизиолошким процесима који настају након исхемије целог организма током срчаног застоја и реперфузионог одговора након успешне ресусцитације. Третман пацијената у пост-ресусцитационом периоду је изузетно значајан и утиче како на дугорочни неуролошки исход тако и на целокупан исход преживљавања до отпуста из болнице.

Крајњи циљ CPR је потпуна реанимација пацијената са срчаним застојем у стање које је претходило; у пре-арестни статус. Истраживања у области континуране CPR теже ка проналажењу могућности побољшања како краткорочног (ROSC) тако и дугорочног процента преживљавања до отпуста из болнице. Мноштво тога што се данас зна и што је учињено везано за област хумане кардиопулмонарне ресусцитације се базира на базичним истраживањима и животињским моделима многих компоненти срчаног застоја и његовог третмана. Хипотезе које се односе на механизме повреда узроковане срчаним застојем и третмани за побољшање ROSC-а, церебрални перфузиони притисак, пост-кардијак арестна дисфункција миокарда и неуролошки исход након примене мера кардиопулмоналне ресусцитације као и ”коктели” лекова; морају првобитно бити тестирани у робусним преклиничким моделима ове болести након чега следи клиничко тестирање.

Глукагон, полипептидни хормон који стварају и луче алфа ћелије Лангерхансових острваца, се уобичајено примењује ради корекције хипогликемије, али он има, такође, разна екстрахепатичка деловања. Интересантно је да може да генерише стварање цикличног аденозин-монофосфата (сАМР) унутар миокарда и тако произведе позитивне инотропне и хронотропне ефекте.

Глукагон се широко примењује у терапији предозирања бета-блокаторима, а такође постоје докази о корисним ефектима глукагона код предозирања верапамилом и имипрамином. Такође, глукагон је био коришћен као додатна терапија код стања шока и престанка рада срца али се показао као инфериоран у односу на катехолаmine. Мада,

интересантна потенцијална индикација за примену глукагона је третирање пост-каунтершок асистолије (*post-countershock asystole*) која настаје након дефибрилације шокабилних ритмова срчаног застоја.

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

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline" и "Cochrane database of systematic reviews" помоћу следећих кључних речи: „glucagon“, „ventricular fibrillation“, „experimental model“ и њиховом комбинацијом, утврђено је да до сада објављено мало студија у којима је свеобухватно испитивана веза између глукагона у најтежим поремећајима срчаног ритма . Обзиром да ниједна од публикованих студија није по форми и садржини идентична студији спроведеној од стране др Violette Raffay, Комисија констатује да докторска дисертација под називом „Утицај примене глукагона и адреналина на исход срчаног застоја изазваног фибрилацијом комора – експериментални модел“ представља резултат оригиналног научног рада на пољу истраживања у области експерименталне кардиологије.

2.3.Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Др Violetta Raffay, интерниста-кардиолог, аутор је или коаутор више научних радова објављених у међународним часописима, од чега је један у коме је први аутор у директној вези са докторском дисертацијом под називом „Утицај примене глукагона и адреналина на исход срчаног застоја изазваног фибрилацијом комора – експериментални модел“.

У истраживању под називом „Addition of glucagon to adrenaline improves hemodynamics in a porcine model of prolonged ventricular fibrillation“, у којој је кандидат први аутор, представљени су резултати из докторске дисертације. Поређен је утицај комбиноване примене глукагона и адреналина и само адреналина на успех ресусцитације, преживљавање током 48 сати и неуролошки исход на експерименталном моделу вентрикуларне фибрилације код свиња. Ресусцитација свих животиња је вршена у складу са препорукама Европског ресусцитационог савета из 2010. (*European Resuscitation Council*), а кардиодинамски параметри су мерени пре, током срчаног застоја и 60 минута након поновног успостављања спонтане циркулације. Резултати овог истраживања су показали да глукагон у комбинацији са адреналином значајно повећава успех ресусцитације и побољшава кардиодинамске параметре током ресусцитације на експерименталном моделу вентрикуларне фибрилације код

свиња. Ова студија је објављена у часопису категорије M22 (Am J Emerg Med. 2014 Feb;32(2):139-43).

Студија под називом „A survey of key opinion leaders on ethical resuscitation practices in 31 European Countries. Resuscitation“ се бави етичким питањима везаним ресусцитацију, попут престанка ресусцитације и присуства породице током кардио-пулмоналне реанимације, доступности ресусцитације и постранимационе неге, дијагностиковања смрти и донације органа, организације ургентних центара у европским земљама. Одговарајући упитници су послати одговарајућим представницима у 32 европске земље. Резултати указују на велике разлике између појединих европских земаља и потребу за хармонизацијом легислативе и едукацијом из ове области. Ова студија је објављена у часопису категорије M21 (Resuscitation. 2016 Mar;100:11-7).

Студија под називом „European Resuscitation Council (ERC) - the Network to fight against cardiac arrest in Europe“ се бави развојем Европског ресусцитационог савета, као мреже која се састоји од 30 националних ресусцитационих савета, чија се улога заснива на едукацији, обучавању и истраживањима из области ресусцитације. Закључак је да имплементација важећих смерница за ресусцитацију треба да буде приоритет националних ресусцитационих савета, као и откривање слабости у низу мера за обезбеђивање преживљавања. Ова студија је објављена у раду категорије M51 (Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013 Sep;27(3):383-6).

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

[1] **Raffay V**, Chalkias A, Lelovas P, Karlis G, Koutsovasilis A, Papalois A, Jevdjić J, Fiser Z, Xanthos T. Addition of glucagon to adrenaline improves hemodynamics in a porcine model of prolonged ventricular fibrillation. Am J Emerg Med. 2014 Feb;32(2):139-43. **M22**

[2] Mentzelopoulos SD, Bossaert L, **Raffay V**, Askitopoulou H, Perkins GD, Greif R, Haywood K, Van de Voorde P, Xanthos T. A survey of key opinion leaders on ethical resuscitation practices in 31 European Countries. Resuscitation. 2016 Mar;100:11-7. **M21**

[3] **Raffay V**. European Resuscitation Council (ERC) - the Network to fight against cardiac arrest in Europe. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013 Sep;27(3):383-6. **M51**

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају.

Докторска дисертација др Violette Raffay, написана је на 122 странице и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеве истраживања, Методе рада, Резултате, Дискусију, Закључке

и Литературу. Рад садржи 4 табеле и 2 слике, док је у поглављу "Литература" цитирано 179 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, детаљно изложио презентовао од базичних радова из ове области, преко најновијих чињеница из базичних и клиничких медицинских грана, до најсавременијих и правилно дизајнираних студија. Посебно је наглашено да, иако постоје обимна истраживања још увек је ова област недовољно испитана.

Након јасно дефинисаних циљева истраживања и хипотеза студије, који се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе, кандидат је детаљно описао методологију извођења истраживања. Материјал и методе рада детаљно су и прецизно написани, и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Дат је детаљан опис инструмената који су били неопходни током истраживања, а механизми који су били важни за извођење студије су јасно и прецизно дефинисани. На крају је приказан начин на који је вршена анализа добијених резултата статистичком обрадом података.

Резултати студије приказани су табеларно ($n=4$) и графички ($n=2$), праћени адекватним текстуалним објашњењима. На основу добијених резултата закључено је да: овом експерименталном свињском моделу срчаног застоја по типу вентрикуларне фибрилације, додатак глукагона адреналину довео до одржавања повећаног коронарног и церебралног перфузионог притисак и бољих хемодинамских параметара током CPR и у пост-кардијак арестном периоду, што је резултирао повећањем процента преживљавања и интактним, односно у односу на контролну групу, бољим неуролошким исходом.

Након сумирања главних резултата и закључака студије, кандидат је прецизно навео све референце коришћене у припреми и реализацији дисертације.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Violette Raffay под називом „Утицај примене глукагона и адреналина на исход срчаног застоја изазваног фибрилацијом комора – експериментални модел“, по обиму и квалитету израде у одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Примена глукагона током CPR је скратила време успостављања ROSC
2. Примена глукагона током CPR је побољшала контактност миокарда после срчаног застоја.

3. Примена глукагона током CPR је поправила постарестну миокардну дисфункцију и на основу добијених параметара вероватно има утицај на развој постзастојног синдрома.

4. Примена глукагона током CPR може поправити исход CPR.

2.6.Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати студије су показали да глукагон у многоме побољшава опоравак срчаног мишића након малигнух поремећаја ритма. Овако добијени резултати могу бити од великог значаја за евентуалну модификацију терапије пацијената са малигним поремећајима ритма.

2.7.Начин презентирања резултата научној јавности

Један део резултата истраживања публикован је у више релевантних часописа цитираних у CC/SCI.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Violette Raffay под насловом „Утицај примене глукагона и адреналина на исход срчаног застоја изазваног фибрилацијом комора – експериментални модел“, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно замишљеној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне и недовољно проучаване и третиране проблематике.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Violette Raffay, урађена под менторством проф. др Јасне Јевђић, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за евентуалну модификацију евалуације и терапије пацијената са артеријском хипертензијом

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „„Утицај примене глукагона и адреналина на исход срчаног застоја изазваног фибрилацијом комора – експериментални модел“, кандидата др Violette Raffay буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник

2. Проф. др Мирко Росић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета
у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан

3. Проф. др Биљана Миличић, ванредни професор Стоматолошког факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика,
члан.

Крагујевац, 17. 10. 2016.