

ПРИМЛ	31. 10. 2023		
Орг. јед.		Број	Број
05	11891		

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 14.09.2023. године у Крагујевцу, одлуком бр. IV-03-681/48 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Стратификација ризика за појаву по-reflow феномена код болесника са акутним инфарктом миокарда са елевацијом ST сегмента лечених примарном перкутаном коронарном интервенцијом” кандидата Зорана Стајића, у следећем саставу:

1. Проф. др Милоје Томашевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. Доц. др Рада Вучић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. Проф. др Соња Шалингер, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Зорана Стајића и подноси Наставно-научном већу следећи

**2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације**

**2.1. Опис докторске дисертације**

Докторска дисертација кандидата Зорана Стајића под називом „Стратификација ризика за појаву по-reflow феномена код болесника са акутним инфарктом миокарда са елевацијом ST сегмента лечених примарном перкутаном коронарном интервенцијом” урађена је под менторством проф. др Горана

Давидовића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина.

У уводном поглављу докторске дисертације приказана су веома детаљно и јасно актуелна сазнања о историјату, савременој дефиницији и класификацији, патофизиолошким механизмима, дијагностици, инциденцији, клиничким манифестацијама, предикцији, превенцији и лечењу no-reflow феномена (НРФ). Посебна пажња је посвећена моделима за предикцију ризика од настанка НРФ као и фармаколошким и нефармаколошким мерама и стратегијама за превенцију и лечење НРФ.

Циљеви и хипотезе истраживања су јасно и прецизно дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве теме. Главни циљ докторске дисертације је био испитивање повезаности различитих демографских, клиничких, електрокардиографских, ехокардиографских, лабораторијско-биохемијских, ангиографских и процедуралних параметара са настанком НРФ код болесника са акутним инфарктом миокарда са елевацијом ST сегмента (СТЕМИ) лечених примарном перкутаном коронарном интервенцијом (пПКИ), односно утврђивање независних предиктора НРФ и на основу њих конструисање модела (скоринг система) за предикцију ризика од настанка НРФ.

У поглављу Материјал и методе детаљно је описан дизајн ове клиничке, рандомизоване, опсервационе, неинтервентне студије ретроспективног типа. Студија је одобрена од Етичког одбора Клиничко-болничког центра Земун. Истраживањем је обухваћено укупно 1254 болесника са СТЕМИ лечених пПКИ у периоду од јануара 2012. године до децембра 2017. године у Клиничко-болничком центру Земун у Београду, који су испуњавали инклузионе и ексклузионе критеријуме дефинисане студијским протоколом. Болесници су подељени у две групе зависно од појаве НРФ током пПКИ, а затим рандомизовани компјутерски генерисаним кодом у односу 2:1 у деривациони сет (840 болесника) и валидациони сет (414 болесника). Независни предиктори НРФ су утврђени и комбиновани у предиктивном моделу употребом униваријантне и мултиваријантне регресионе анализе. Предиктивни модел је тестиран и валидиран израчунавањем површине испод ROC криве у деривационом, односно валидационом сету.

Резултати истраживања су добијени применом адекватних статистичких метода и детаљно, јасно и систематично приказани, текстуално као и у виду табела и графикона. Из приказаног је закључено да је инциденција НРФ у овом истраживању

била 15,7%. Укупно је идентификовано пет независних предиктора НРФ: старост болесника  $\geq 65$  година, пулс  $\geq 89$  откуцаја у минути, Killip класа  $\geq II$ , укупно исхемијско време  $\geq 268$  минута, и тромботско оптерећење  $G \geq 4$ . Скор ризика је конструисан комбиновањем наведених предиктора са одрђеним бројем поена, тако да се укупне вредности скорa крећу од 0 до 17 поена. За оптималну граничну вредност добијена је вредност скорa  $\geq 11$  поена. ROC крива за валидациони сет је показала добру дискриминациону снагу предиктивног модела. Резултати овог истраживања су показали да су болесници са НРФ имали и значајно више компликација и виши морталитет током хоспитализације. Повишени морталитет болесника са НРФ се одржавао у периоду праћења до три године.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани добијени резултати истраживања уз поређење са подацима из доступне актуелне релевантне литературе. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних и различитих резултата других аутора.

У поглављу Закључци јасно, сажето и систематично су дефинисани закључци истраживања на основу добијених резултата.

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

У досадашњим студијама доказан је значај НРФ као снажног и независног предиктора интрахоспиталног, краткорочног и дугорочног морталитета болесника са СТЕМИ до пет година након пПКИ. Упркос бројним истраживањима, до сада није дефинисан ефикасан начин лечења НРФ, што потенцира значај превенције. Због тога је у до сада спроведеним истраживањима фокус био на испитивању фактора ризика за појаву НРФ. Међутим, резултати досадашњих истраживања су углавном били неконзистентни због различитих испитиваних популација, различито дефинисаних и неусаглашених критеријума за дијагнозу НРФ и различитих метода дијагностиковања НРФ. Досадашње студије су биле углавном ретроспективне или проспективне са малим узорком и недовољном снагом, које нису биле адекватно дизајниране да испитају предиктивни ефекат појединих фактора ризика.

Ова студија представља оригинално научно истраживање које је спроведено на великом узорку и која је дизајнирана да дефинише независне предикторе НРФ. На основу утврђених пет клиничких, демографских и ангиографских параметара који су дефинисани и као независни предиктори НРФ, конструисан је нови, оригинални

скоринг систем за предикцију ризика од настанка НРФ пре пПКИ, са вредностима скорa од 0 до 17 поена. Истраживање је показало да су болесници са вредностима скорa  $\geq 11$  поена били у повишеном ризику од настанка НРФ током пПКИ. Из овог произилази да би код ових болесника, са повишеним ризиком од настанка НРФ, требало применити све доступне мере у превенцији НРФ, посебно имајући у виду да још увек не постоји ефикасна терапија за НРФ.

Резултати ове студије допуњују постојеће знање о НРФ, посебно са становишта клиничког значаја, исхода и предикције НРФ. У доступној литератури постоји неколико скоринг система за предикцију ризика појаве НРФ који укључују поред клиничких, демографских и ангиографских параметара и лабораторијске и ехокардиографске параметре а који нису доступни пре пПКИ. Управо због тога и постоји актуелна потреба за развојем новог скоринг система који би био клинички једноставан и употребљив у свакодневној пракси, а базираним на лако доступним клиничким, демографским и ангиографским параметрима, помоћу којег би интервентни кардиолози брзо и поуздано након коронарографије а непосредно пре пПКИ могли стратификовати болеснике према ризику од настанка НРФ, и следствено томе применити адекватне стратегије превенције и интервентног лечења.

### **2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој области**

Детаљним претраживањем биомедицинских база података „*PubMed*“, „*Medline*“, „*KoBSON*“, „*SCIndex*“ и доступне литературе, коришћењем кључних речи „*no-reflow phenomenon*“, „*acute ST elevation myocardial infarction*“, „*primary percutaneous coronary intervention*“, „*risk stratification*“, „*risk score*“ нису пронађене сличне студије по питању дизајна и методолошког приступа.

На основу наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Зорана Стајића под називом „**Стратификација ризика за појаву no-reflow феномена код болесника са акутним инфарктом миокарда са елевацијом ST сегмента лечених примарном перкутаном коронарном интервенцијом**“ представља резултат оригиналног научног рада.

## 2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

### А. Лични подаци

Зоран Стајић је рођен 03.12.1971. године у Сенти где је похађао основну и средњу школу. Медицински факултет Универзитета у Београду уписао је 1990. године, и дипломирао 1996. године са просечном оценом 9,89. Специјалистички испит из интерне медицине је положио 2004. године на Војномедицинској академији у Београду са одличном оценом. Докторске академске студије из Кардиологије уписао је 2010. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Усмени докторски испит је положио 2011. године са оценом 9 (девет). Стручни назив примаријуса стекао је 2013. године. Запослен је у Одељењу за интервентне кардиоваскуларне процедуре, Клинике за интерну медицину, Клиничко-болничког центра Земун у Београду. Аутор и коаутор је у више радова публикованих у међународним и националним стручним и научним часописима, презентованих на иностраним и домаћим стручним конгресима. Члан је Удружења кардиолога Србије, Националне радне групе за интервентну кардиологију, Ехокардиографског удружења Србије, Европског удружења кардиолога и Европског удружења за перкутане коронарне интервенције.

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

1. **Stajic Z**, Milicevic D, Kafedzic S, Aleksic A, Cerovic M, Tasic M, Andjelkovic Apostolovic M, Ignjatovic A, Zornic N, Obradovic G, Jovanovic V, Jagic N, Neskovic AN, Davidovic G. Predicting no-reflow phenomenon prior to primary percutaneous coronary intervention using a novel probability risk score derived from clinical and angiographic parameters. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022 Feb;26(3):759-770. **M22**
2. **Stajić Z**. Stent dislodgement in the distal left main coronary artery and its successful management with balloon crushing technique. Vojnosanit Pregl. 2015 May;72(5):454-7. **M23**
3. Stojkovic S, Neskovic AN, Mehmedbegovic Z, Kafedzic S, Ostojic M, Nedeljkovic M, Orlic D, Ilisic B, Ilic I, Aleksic A, Cerovic M, Nikolajevic I, Vlahovic-Stipac A, **Stajic Z**, Putnikovic B, Hamilos M. Reduced sirolimus systemic exposure and improved

bioresorbable polymer properties: new allies for the treatment of patients with coronary artery disease. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015 Feb;29(1):95-105. **M23**

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

Спроведено истраживање је у потпуности у складу са пријављеном темом докторске дисертације. Докторска дисертација кандидата Зорана Стајића садржи сва неопходна поглавља која укључују: Увод, Циљеве и хипотезе, Материјал и методе, Резултате, Дискусију, Закључке и Литературу. Докторска дисертација је написана на 100 страна и садржи 46 табела и 5 графикава. Циљеви истраживања и примењена методологија су у сагласности са наведеним у пријави теме докторске дисертације. Резултати истраживања су систематично и јасно представљени. У поглављу Дискусија добијени резултати су адекватно анализирани и објашњени у поређењу са доступним и релевантним литературним подацима. Закључци су јасно дефинисани и у складу са постављеним циљевима истраживања. У поглављу Литература адекватно је наведена сва литература која је коришћена у припреми и реализацији овог истраживања. Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају, релевантности и актуелности. Укупно је цитирано 248 библиографских јединица из домаћих и иностраних научних публикација.

На основу претходно наведених чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Зорана Стајића под називом **„Стратификација ризика за појаву по-reflow феномена код болесника са акутним инфарктом миокарда са елевацијом ST сегмента лечених примарном перкутаном коронарном интервенцијом“**, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми докторске дисертације.

## **2.6. Научни допринос докторске дисертације**

У оквиру ове докторске дисертације испитивана је инциденција и клинички значај НРФ, као и повезаност и значај различитих демографских, клиничких, електрокардиографских, ехокардиографских, лабораторијско-биохемијских, ангиографских и процедуралних параметара у предикцији НРФ код болесника са СТЕМИ лечених пПКИ. Показано је да је инциденција НРФ била 15,7% и да су болесници са НРФ имали значајно више компликација у пост-интервентном току:

појаву аритмија, срчану инсуфицијенцију, хипотензију, бубрежну инсуфицијенцију, потребу за пролонгираном применом интрааортне балон пумпе и механичке инвазивне вентилације, као и дужу хоспитализацију. Код болесника са развијеним НРФ, пПКИ је била компликованија и значајно чешће праћена имплантацијом интрааортне балон пумпе, као и са вишеструким балон дилатацијама и имплантацијом више стентова. Морталитет болесника са НРФ је био значајно већи у свим испитиваним временским интервалима од интрахоспиталног до периода праћења од три године. Старије животно доба, дијабетес мелитус, атријална фибрилација, хронична бубрежна инсуфицијенција, систолни и дијастолни крвни притисак, срчана фреквенција, Killip класа, укупно исхемијско време, време од врата до балона, као и прехоспитална кардиопулмонална реанимација су били демографски и клинички фактори ризика за настанак НРФ. Антериорна локализација инфаркта, инфаркт десне коморе, велична елевације ST сегмента и присутност QS зуба су биле значајно чешће код болесника са НРФ. Није детектована повезаност атриовентрикуларних блокова, суправентрикуларних и вентрикуларних аритмија са појавом НРФ. LAD као инфаркт-одговорна артерија, лезије типа С, тромботско оптерећење  $\geq G4$ , иницијални TIMI проток 0-1 и проток TIMI 1-2 пре имплантације стента су били значајно повезани са појавом НРФ. У истраживању је дефинисано и следећих пет независних предиктора за настанак НРФ: старост болесника  $\geq 65$  година, срчана фреквенција  $\geq 89$  откуцаја у минути, Killip класа  $\geq II$ , укупно исхемијско време  $\geq 268$  минута, и тромботско оптерећење  $G \geq 4$ . На основу ових пет независних предиктора НРФ конструисан је скор ризика који је назван НАКТТ као акроним од почетних слова енглеских назива наведених предиктора. Истраживање је показало да је НАКТТ скор ефикасан и користан клинички алат у предикцији ризика од настанка НРФ пре пПКИ, као и у процени ризика од настанка перипроцедуралних и интрахоспиталних компликација, краткорочног и дугорочног морталитета болесника са НРФ.

## 2.7. Примењивост резултата у теорији и пракси

Настанак НРФ код болесника са СТЕМИ током пПКИ се екстензивно истражује, пре свега у циљу превенције и терапије. НРФ компликује клинички ток болесника са СТЕМИ и удружен је са лошијом прогнозом и исходом.

Резултати ове докторске дисертације пружају нова сазнања о повезаности одређених демографских, клиничких, електрокардиографских, ехокардиографских,

лабораторијско-биохемијских, ангиографских и процедуралних параметара са настанком НРФ. У овом истраживању је дефинисано пет независних предиктора НРФ: старост болесника  $\geq 65$  година, пулс  $\geq 89$  откуцаја у минути, Killip класа  $\geq II$ , укупно исхемијско време  $\geq 268$  минута, и тромботско оптерећење  $G \geq 4$ , на основу којих је и конструисан нови, оригинални предиктивни скоринг систем за стратификацију ризика од настанка НРФ код болесника са СТЕМИ пре пПКИ. Нови скоринг систем који је дефинисан у овом истраживању је једноставан, брз, поуздан и клинички употребљив модел за стратификацију ризика од настанка НРФ код болесника са СТЕМИ лечених пПКИ. Резултати овог истраживања би могли да имају примену у свакодневном клиничком раду интервентних кардиолога при избору стратегије интервентног лечења непосредно пре пПКИ, у виду индивидуализованог, рационалнијег и ефикаснијег приступа код СТЕМИ болесника са НАКТТ скором  $\geq 11$  поена, који означава повишен ризик од настанка НРФ.

## 2.8. Начин презентовања резултата у научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M22):

**Stajic Z**, Milicevic D, Kafedzic S, Aleksic A, Cerovic M, Tasic M, Andjelkovic Apostolovic M, Ignjatovic A, Zornic N, Obradovic G, Jovanovic V, Jagic N, Neskovic AN, Davidovic G. Predicting no-reflow phenomenon prior to primary percutaneous coronary intervention using a novel probability risk score derived from clinical and angiographic parameters. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022 Feb;26(3):759-770.



## ЗАКЉУЧАК

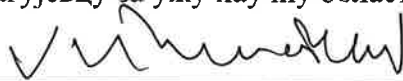
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Зорана Стајића под називом „Стратификација ризика за појаву **no-reflow** феномена код болесника са акутним инфарктом миокарда са елевацијом ST сегмента лечених примарном перкутаном коронарном интервенцијом“, на основу претходно изнетих чињеница сматра да је истраживање у оквиру ове тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Зорана Стајића, урађена под менторством проф. др Горана Давидовића пружа оригиналан научни и практични допринос у испитивању стратификације ризика од настанка **no-reflow** феномена код болесника са акутним инфарктом миокарда са елевацијом ST сегмента лечених примарном перкутаном коронарном интервенцијом.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Стратификација ризика за појаву **no-reflow** феномена код болесника са акутним инфарктом миокарда са елевацијом ST сегмента лечених примарном перкутаном коронарном интервенцијом“ кандидата Зорана Стајића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Проф. др Милоје Томашевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



**Доц. др Рада Вучић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



**Проф. др Соња Шалингер**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, октобар 2023. године

