

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ:



Примљено: 29. 9. 2017

Орг. јед. | Број | Прилог |

18/4. 115/17

ИЗВЈЕШТАЈ
о оцјени урађене докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 149. Закона о високом образовању („Службени гласник Републике Српске“, број 73/10, 104/11, 84/12, 44/15 и 108/13), члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци, и члана 18. Статута Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, Наставно-научно вијеће Медицинског факултета у Бањој Луци, на VI редовној сједници одржаној дана 21.06.2016. године, донијело је одлуку (број 18/3.471/2016) о именовању Комисије за оцјену и одбрану урађене докторске тезе мр Селме Чалук под називом: „УТИЦАЈ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ И КАРДИОХИРУРШКЕ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈЕ МИОКАРДА НА ПОЈАВУ СИНДРОМА НЕТИРЕОИДНЕ БОЛЕСТИ“ у саставу:

1. Проф.др. Миодраг Остојић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду, предсједник Комисије
2. Проф.др. Александар Лазаревић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бања Луци, члан Комисије
3. Проф.др. Милан Скробић, ванредни професор, ужа научна област Нуклеарна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан Комисије.

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

- 1) Селма (Хајрија) Чалук,
- 2) 22.01. 1978, Грачаница, Босна и Херцеговина.
- 3) Свеучилиште у Загребу, Република Хрватска, Медицински факултет; Послиједипломски студиј из нуклеарне медицине; магистарски рад нострификован на Универзитету у Бањој Луци, по рјешенју 18-1-687-1/13 изједначава се са дипломом магистра медицинских наука стеченом на

Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци.

- 4) Медицински факултет у Загребу; Магистарска теза под називом “Синдром нетиреоидне болести у пацијената подвргнутих хируршкој реваскуларизацији миокарда“ одбрањена 11.02.2013 год.
- 5) Научна област Нуклеарна медицина - тиреоидологија

III УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

- 1) Наслов докторске дисертације је „УТИЦАЈ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ И КАРДИОХИРУРШКЕ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈЕ МИОКАРДА НА ПОЈАВУ СИНДРОМА НЕТИРЕОИДНЕ БОЛЕСТИ“
- 2) Научно-наставно вијеће Медицинског факултета у Бањој Луци је дало сагласност на Извјештај комисије о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске теze, 11.11.2014. године; број одлуке 18-3-764/2014. Сенат Универзитета у Бањој Луци је дао сагласност на Извјештај комисије о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске тезе, 28.5.2015. године, одлуком број 02/04-3.1395-60-5.
- 3) Докторска дисертација садржи 8 поглавља: Увод (стр.1-35), Циљеви истраживања (стр. 36), Радна хипотеза (стр. 37), Испитаници и методе (стр. 38-57), Резултати (стр. 58-88), Дискусија (стр. 89-118), Закључци (стр. 119) и Литература (стр. 120-155).
- 4) Докторска дисертација је написана латиничним писмом, фонтом Times New Roman, на укупно 155 страница, формата А4. На почетку дисертације налази се 6 страна које нису нумерисане, а односе се на наслов дисертације, садржај, сажетак и сажетак писан на енглеском језику. Дисертација садржи 31 табелу, 19 графика, 10 слика и 307 литературних цитата.

У **првој целини** (стр. 1-35) истакнут је разлог због којег је ово истраживање спроведено. Представљен је предмет истраживања са јасним описом настанка синдрома нетиреоидне болести, стањима и болестима код којих се развија, са посебним освртом на утицај кардиохируршке и перкутане реваскуларизације миокарда на настанак овог синдрома. Приказана је анатомија, физиологија и регулација штитасте жлијезде, те транспорт, метаболизам и механизам дјеловања хормона штитасте жлијезде. Детаљно су описана лабораторијска одступања серумских концентрација сваког хормона појединачно: T3, FT3, T4, FT4, rT3 i TSH. У **другој целини** (стр. 36) су јасно постављени циљеви истраживања како би се утврдила учесталост синдрома нетиреоидне болести у пацијената подвргнутих кардиохируршкој и перкутаној реваскуларизацији миокарда, те утврдила реверзибилност овог синдрома. Циљеви су још и утврдити да ли тежина коронарне болести, број угађених премосница или различита техника операције утичу на учесталост појаве синдрома нетиреоидне болести, те која форма синдрома нетиреоидне болести је карактеристична за кардиохируршку реваскуларизацију

миокарда.

У трећој целини (стр. 37) су изнешене хипотезе да се синдром нетиреоидне болести не јавља у значајног броја пацијената након перкутане реваскуларитације миокарда али се јавља у значајног броја пацијената након кардиохируршке реваскуларизације. У већине оперисаних пацијената у којих се развије овај синдром ревертира се 14. дана након операције.

У четвртој целини (стр. 38-57) детаљно су представљени испитаници и методе, са посебним освртом на критерије за укључивање у студију, те описане све процедуре при кардиохируршкој и перкутанској реваскуларизацији миокарда као и поступци при узимању крви и анализи хормона штитасте жлијезде радиоимуносејом.

У петој целини (стр. 58-88) систематично су изнешени резултати мјерења хормона FT3, FT4 и TSH, и то прије, 12 сати послије и 14 дана послије кардиохируршке и перкутанске реваскуларизације миокарда и представљена је учесталост синдрома нетиреоидне болести код пацијената у обје групе. Додатно су изнешени резултати мјерења истих хормона код пацијената подвргнутих реваскуларизацији миокарда методом уз употребу вантелесне циркулације и методом на куцајућем срцу. Пажљиво су приказани резултати истраживања утицаја пола, старосне доби, фактора ризика за коронарну болест, тежине коронарне болести, броја уграђених премосница и врсте кардиохируршког захвата на настанак синдрома нетиреоидне болести.

У шестој целини (стр. 89-118) обрађена је дискусија на основу ранијих резултата и њихове компарације са сличним истраживањима у овој научној области. Представљени су и образложени научни и практични доприноси овог рада у тиреоидологији.

У седмој целини (стр. 119) кандидаткиња је на јасан и систематичан начин представила синтезу сазнања и научних чињеница изнесених у оквиру дисертације, добијених на основу резултата истраживања и тестирања хипотезе. Управо на бази научне спознаје изнесена је препорука да NTIS након реваскуларизације миокарда не захтијева лијечење јер је спонтано реверзијалан феномен.

У осмој целини (стр. 120-155) литература је посложена нумерички како је кориштена у оквиру истраживања.

IV УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

- 1) Разлог због којег је истраживање предузето, проблем, предмет, циљеви и хипотезе истраживања.

Уводни дио детаљно објашњава синдром нетиреоидне болести, означен акронимом NTIS према енглеском Non-Thyroidal Illness Syndrome, а описује стање које карактеришу низак ниво серумског тријодтиронина (T3) и висок ниво реверзног T3 (rT3), са нормалним или ниским нивоом тироксина (T4) и нормалним, ниско нормалним или сниженим нивоом тиреостимулишућег

хормона (TSH). Настаје код различитих патолошких стања: сепса, инфаркт миокарда, кардијалне и некардијалне операције, хронична бубрежна болест, акутни плућни дистрес, трансплантирања коштане сржи, траума, опекотине, шок различитог узрока и друге тешке болести. Хормоналне промјене се могу видjetи у првих неколико сати од почетка болести или операције, а опоравак примарне болести или стања прати нормализација налаза. Истраживање је предузето управо из разлога што предмет истраживања- NTIS код пацијената након хируршке реваскуларизације миокарда јесте у свакодневној пракси честа појава на одјелима кардиоанестезије где неријетко уноси недоумице. Дилеме у вези са терапијом један су од разлога због којег је истраживање спроведено. Проблем потребе за терапијом NTIS увјек је актуелно питање, што је у уводном дијелу докторске тезе детаљно описано те је и цитирано неколико аутора чији су ставови неусаглашени. Кардиохируршка реваскуларизација миокарда је хируршка метода третмана атеросклеротске коронарне болести и изводи се двјема техникама: техником на куцајућем срцу, без потребе за подржањем циркулаторне функције пацијената вантјелесном циркулацијом, или техником уз примјену вантјелесног крвотока, када срце пацијента мирује током оперативног захвата. Проблем везан за NTIS је и недовољно разјашњена етиопатогенеза те се употреба вантјелесне циркулације раније наводила као могући узрок настанка NTIS код кардиохируршких реваскуларизованих пацијената. Ово је још један од разлога истраживања. Осим кардиохируршке, свакодневно у пракси спроводи се и перкутана реваскуларизација миокарда- перкутана транслуминална коронарна ангиопластика са имплантацијом коронарног стента. Све је више студија које истражују преживљавање и уопште прогнозу пацијената који се подвргавају перкутаној и хируршкој коронарној реваскуларизацији и које показују све више да су перкутане интервенције у неким формама коронарне болести бар равноправне, ако не и супериорне, у односу на хируршку методу. Ово је још један од разлога због којег је истраживање појавности NTIS-а након перкутаних коронарних интервенција предузето, будући да је NTIS на одређени начин једно од објективних мјерила интензитета стреса који организам подноси, у овом случају од медицинских процедура. Претраживање научне и стручне литературе открива да још нема студија на ову тему. Нема доступних података о студијама везаним за испитивање NTIS-а у контексту елективних перкутаних коронарних интервенција. Научни циљ истраживања је стицање сазнања о наведеном проблему истраживања на бази релевантне грађе, што је кандидаткиња урадила детаљним описима до сада кориштених метода праћења пацијената подвргнутих кардиохируршкој и перкутаној реваскуларизацији миокарда. Циљеви истраживања систематизовани су у неколико сегмената: 1) утврдити учесталост синдрома нетиреоидне болести у пацијената подвргнутих перкутаној реваскуларизацији миокарда, 2) утврдити учесталост синдрома нетиреоидне болести у пацијената подвргнутих кардиохируршкој реваскуларизацији миокарда, 3) упоредити учесталост синдрома нетиреоидне болести након кардиохируршке

реваскуларизације миокарда са оном након перкутаних коронарних интервенција, 4) Утврдити да ли техника операције на куцајућем срцу и техника операције са употребом вантјелесног крвотока различито утичу на учесталост NTIS у оперисаних пацијената, те ако је одговор да, која је техника повезана са већом учесталошћу NTIS, 5) Утврдити да ли број уграђених премосница утиче на учесталост NTIS у оперисаних пацијената, 6) Утврдити која форма NTIS је карактеристична за кардиохируршку реваскуларизацију миокарда, 7) Утврдити да ли су параметри тиреоидне функције опорављени до 14-тог дана након операције / интервенције, 8) Утврдити да ли се NTIS може сматрати спонтано реверзибилним, или постоји потреба за разматрањем терапије замјенским хормонима штитасте жлијезде. Хипотезе су да се NTIS не јавља у значајног броја пацијената након перкутане реваскуларизације миокарда и да се исти јавља у значајног броја пацијената након кардиохируршке реваскуларизације. Хипотеза је и да настали NTIS у целости се ревертира 14. дана након операције.

2) Преглед претходних истраживања

Сваки реченични навод или наведени пасус ове докторске дисертације је праћен одговарајућим референцама, од историјског прегледа проблематике и истраживања на том подручју, до најновијих референци и навода из литературе и важећих водича клиничке праксе. У посљедње три деценије објашњења о механизму настанка NTIS била су неусаглашена. Мишљење да је NTIS комбиновани облик пролазне централне хипотиреозе и измијењеног периферног метаболизма T4 и T3 [1] чини се најприхватљивијим. Неколико студија потврђује да је NTIS дио имунонеуроендокриног одговора на стрес [2,3,4,5,6]. Синдром нетиреоидне болести неријетко је засебан клинички ентитет који нема карактеристичну клиничку слику, већ лабораторијска одступања која се повећавају са погоршањем примарне болести или стања који су до њега довели. Ова одступања у лабораторијским налазима су у већем броју студија повезана са порастом морталитета и морбидитета хоспитализованих кардиолошких и/или кардиохируршких пацијената [7,8,9,10,11]. Доказано је да је NTIS повезан са нежељеним исходима и у некардиолошких пацијената који се лијече у јединицама интензивне његе [12,13]. Прегледом савремене литературе нису нађена истраживања на тему појаве синдрома нетиреоидне болести у контексту комплексне вишесудовне перкутане коронарне интервенције елективног типа. Највећи број објављених радова на тему синдрома нетиреоидне болести истраживао је корист и штетност лијечења супституцијском терапијом. По многим мишљењима [14,15] ипак нема индикација за хормонску терапију у већине пацијената са синдромом нетиреоидне болести, иако неки интересантни подаци сугеришу могућност третирања малих специфичних група обольелих. [16]. Већина аутора се слаже да је потребна велика контролисана клиничка студија која би потвдила штетност или корист лијечења синдрома нетиреоидне болести замјенском терапијом хормонима штитасте жлијезде.

У проспективној студији Acker и сар. [17] су у пацијената са акутним отказивањем рада бубрега користили тироксин интравенозно четири пута током два дана. Лијечење се није показало као дјелотворно, а смртност је била виша у групи која је примала тироксин него у контролној групи. Acker и сар. [18] су такође проучавали учинак терапије хормонима штитасте жлијезде у акутној тубуларној некрози која је наступила након трансплантирања бубрега. Лијечење са T3 у времену након трансплантирање није имало ни повољно ни неповољно дјеловање. Liu и сар. [19] наводе да замјенска хормонска терапија у пацијената са нефротским синдромом повећава ремисију синдрома нетиреоидне болести али не утиче на примарну болест бубrega. Hu и Yan [20] пак наводе да је хормонско лијечење синдрома нетиреоидне болести у пацијената са хроничном бубрежном болешћу контроверзно. У неколико студија ординарна супституциона терапија интравенским T3 у раним фазама синдрома нетиреоидне болести код пацијената при кардиохируршким операцијама миокарда [21,22,23,24,25] и у студији код пацијената са дилатативном кардиомиопатијом [26], имала је минималан утицај на физиолошке процесе и благо пролазно побољшање срчане функције. Друкчији став наводи De Groot [1], који истиче да су раније опсервације извршене само у краткорочним акутним испитивањима која су углавном реверзибилна, али не и у продуженим фазама синдрома нетиреоидне болести. Он наглашава да је синдром нетиреоидне болести облик спајања централне хипотиреозе и измијењеног периферног метаболизма T4 и T3, што код тешких болести резултира и продуженим трајањем синдрома нетиреоидне болести са погоршањем нивоа хормона у серуму и ткиву, те је због присутне хипотиреозе у ткиву потребно примијенити терапију (концентрација тироксина испод 4 µg/dl). Неке студије су вантјелесни крвоток сматrale узроком синдрома нетиреоидне болести због настале хемодилуције, непулзатилног тока, системске хепаринизованости и хипотермије [27,28]. Испитивања у Италији искључила су ту претпоставку јер се синдром нетиреоидне болести јављао једнако у пацијената са операцијом уз употребу вантјелесног крвотока (ONCAB, од енгл. On-pump Coronary Artery Bypass) и операције на куцајућем срцу (OPCAB, од енгл. Off-Pump Coronary artery Bypass) захватом [29,30]. У овој студији су нађене знатне разлике код мјерења серумских T3 и rT3 у односу на мјерења прије операције, док су T4 и TSH вриједности варирале али унутар физиолошких граница. Показало се да овакво стање измијењених хормона у серуму које обиљежавају синдром нетиреоидне болести може трајати неколико дана након операције аортокоронарног премошћења (CABG, од енгл. Coronary Artery Bypass Grafting), а најнижа вриједност T3 региструје се око 12 сати након захвата. Закључено је да је синдром нетиреоидне болести неспецифичан одговор на стрес, вјероватно због инхибиције периферног преводјења T4 у T3[29].

Литература цитирана у IV 2)

1. De Groot LJ, Jameson I Editors ENDOCRINOLOGY, 5th Edition, published by Elsevier, Philadelphia, PA, 2005.

2. Lado-Abeal J. Thyroid hormones are needed to sustain "inappropriately" normal TSH during non-thyroidal illness syndrome: a clinical observation in severely ill patients with primary hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36(1):41-7.
3. Brierre S, Kumari R, Deboisblanc BP, 2004 The endocrine system during sepsis *Am J Med Sci* 328: 238-247.
4. Hamrahan AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2004; 350(16):1629-38.
5. Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, Kalfarentzos F, Kyriazopoulou V. Dissociation of the early decline in serum T(3) concentration and serum IL-6 rise and TNFalpha in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(9):4198-205.
6. Papanicolaou DA. Euthyroid Sick Syndrome and the role of cytokines. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000; 1(1-2):43-8.
7. Özcan KS, Osmonov D, Toprak E, Güngör B, Tatlısu A, Ekmekçi A, Kaya A, Tayyareci G, Erdinler İ. Sick euthyroid syndrome is associated with poor prognosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Cardiol J.* 2014;21(3):238-44.
8. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al, 2003 Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation.* 107: 708-713.
9. Qari FA. Research Article: Thyroid Hormone Profile in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Iran Red Crescent Med J.* 2015 July; 17(7): e26919. DOI: 0.5812/ircmj.26919v2Published online 2015 July 22.
10. Friberg L1, Drvota V, Bjelak AH, Eggertsen G, Ahnve S. Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2001 Dec 15;111(9):699-703.
11. Coceani M, Iervasi G, Pingitore A, Carpeggiani C, L'Abbate A. Thyroid hormone and coronary artery disease: from clinical correlations to prognostic implications. *Clin Cardiol.* 2009 Jul;32(7):380-5.
12. Suvarna JC, Fande CN. Serum thyroid hormone profile in critically Ill children. *Indian J Pediatr.* 2009; 76(12):1217-21.
13. Peeters RP, van der Geyten S, Wouters PJ, et al. Tissue thyroid hormone levels in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6498–507.
14. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens).* 2011; 10(2):117-24.
15. Utiger RD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery: to treat or not to treat? *N Engl J Med* 1995;333:1562–3.
16. Farwell AP. Nonthyroidal illness syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013 Oct;20(5):478-84.
17. Acker CG, Singh AR, Flick RP, Bernardini J, Greenberg A, Johnson JP. A trial of thyroxin in acute renal failure. *Kidney International* 2000; 57:293-298.
18. Acker CG, Flick R, Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Greenberg A, Johnson JP. Thyroid hormone in the treatment of post-transplant acute tubular necrosis (ATN). *Am J Transplant* 2002; 2:57-61.

19. Liu H, Yan W, Xu G. Thyroid hormone replacement for nephrotic syndrome patients with euthyroid sick syndrome: a meta-analysis. *Ren Fail.* 2014 Oct;36(9):
 20. Xu G, Yan W, Li J. An update for the controversies and hypotheses of regulating nonthyroidal illness syndrome in chronic kidney diseases. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Dec;18(6):837-43.
 21. Spratt DI, Frohnauer M, Cyr-Alves H, Kramer RS, Lucas FL, Morton JR, Cox DF, Becker K, Devlin JT. Physiological effects of nonthyroidal illness syndrome in patients after cardiac surgery. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293(1):E310-5.
 22. Klemperer JD. Thyroid hormone and cardiac surgery. Review. *PMID:12165116 Thyroid.* 2002 Jun;12(6):517-21.
 23. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, et al. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1996;275:687-92
 24. Güden M, Akpinar B, Sagbaş E, Sanisoğlu I, Cakali E, Bayindir O. Effects of intravenous triiodothyronine during coronary artery bypass surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2002 Sep;10(3):219-22.
 25. Choi YS, Kwak YL, Kim JC, Chun DH, Hong SW, Shim JK. Peri-operative oral triiodothyronine replacement therapy to prevent postoperative low triiodothyronine state following valvular heart surgery. *Anaesthesia.* 2009;64(8):871.
 26. Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D, L'abbate A, Mariotti R, Iervasi G. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(4):1351-8.
 27. Thrush DN, Austin D, Burdash N. Cardiopulmonary bypass temperature does not affect postoperative euthyroid sick syndrome? *Chest.* 1995; 108(6):1541-5. 28. Silistreli E, Çatalyürek H, Sarıosmanolu N, Açıkel U, Hazan E, Oto O. Effects on the endocrine system of pulsatile and nonpulsatile perfusion in heart surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 1999;7:18–22.29.
 29. Cerillo AG, Sabatino L, Bevilacqua S, Farneti PA, Scarlattini M, Forini F, Glauber M. Nonthyroidal illness syndrome in off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75(1):82-7.
 30. Cerillo AG, Storti S, Mariani M, Kallushi E, Bevilacqua S, Parri MS, Clerico A, Glauber M. The non-thyroidal illness syndrome after coronary artery bypass grafting: a 6-month follow-up stud. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(3):289-93.
- Допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања

3) Допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања

Предмет истраживања ове студије је био, као што је већ наведено, појава синдрома нетиреоидне болести код пацијената након хируршке реваскуларизације миокарда и након перкутане коронарне реваскуларизације. У

доступној литератури не постоји слична студија чије је истраживање синдрома нетиреоидне болести везано за перкутане интервенције код елективних пацијената. На основу добијених резултата јасно се види да се синдром нетиреоидне болести јавља у врло малог броја пацијената подвргнутих перкутанској коронарној интервенцији и у знатног броја пацијената подвргнутих кардиохируршкој реваскуларизацији миокарда. Теоријски допринос истраживања огледа се у могућности да се синдром нетиреоидне болести може користити као назнака психофизичког стреса под којим се нађу пациенти који се подвргавају операцијама аортокоронарног премоштења, као и компликованим перкутаним коронарним интервенцијама. Допринос тезе у решавању изучаваног предмета истраживања је сазнање да синдром нетиреоидне болести након кардиохируршке реваскуларизације миокарда не захтјева лијечење јер је спонтано реверзијалан феномен, да техника хируршке реваскуларизације нема утицаја на учсталост појаве синдрома нетиреоидне болести, као и да код кардиохируршких пацијената тежина (екстензивност) коронарне болести, али не и број аортокоронарних премосница, утиче на појаву синдрома нетиреоидне болести.

4) Очекивани научни и прагматични допринос дисертације

У доступној литератури на интернационалном нивоу постоје радови који су приказали резултате учсталости синдрома нетиреоидне болести након кардиохируршке реваскуларизације миокарда, али нема истраживања које анализира појаву овог синдрома код перкутане коронарне реваскуларизације елективних пацијената. Управо због тога, у овој дисертацији је мр сц. Селма Чалук дала значајан *научни допринос* у истраживању и ширењу знања везаних за синдром нетиреоидне болести. Наиме, ово је, према доступним литературним подацима, прво истраживање синдрома нетиреоидне болести у контексту елективних перкутаних коронарних интервенција, а свакако и прво које такав метод реваскуларизације пореди са кардиохируршком реваскуларизацијом миокарда, опет у контексту појаве синдрома нетиреоидне болести. *Прагматичан допринос* дисертације подразумијева и подизање свијести љекара о непотребним анализама хормона штитасте жлијезде након операције, јер су наведени у већине пацијената очекивано промјенjeni или реверзијално, што дисертацији даје и већи економски значај.

V МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

1) *Материјал и критеријуми*

Материјал и методологија рада су усклађени са постављеним циљевима истраживања, описани су на осамнаест страна текста. Дизајн и фазе истраживања, прегледи и неопходне анализе рада су јасно описане и одабране у складу са важећим стандардима и нормативима за овакав тип студије. Истраживање је извршено у Специјалној болници Центар за срце БиХ у Тузли, у Клиници за кардиоваскуларне болести Универзитетског клиничког центра Тузла и у Клиници за радиологију и нуклеарну медицину Универзитетског клиничког центра Тузла. Проспективна студија обухватила је 140 пацијента хоспитализованих због коронарне болести предвиђене за реваскуларизацију миокарда. Коронарна болест дефинисана је и категоризована претходно урађеним налазом коронарне ангиографије (коронарографије). Прије укључивања у студију пацијенти су упознати са циљевима истраживања и потписали су унапријед испуњен образац сагласности за учешће у студији уз гарантовану тајност личних података. У прилогу документације истраживања је мишљење етичке комисије. Јасно су одређени и наведени *критеријуми* за укључивање у студију: пациенти који се подвргавају кардиохируршкој реваскуларизацији миокарда или перкутаној коронарној интервенцији, оба пола, са уредним хормоналним статусом штитасте жлијезде на почетку истраживања, који према анамнези и медицинској документацији нису боловали од болести штитасте жлијезде, нису примали хормонску замјенску терапију ни тиреостатике, који ни прије ни током истраживања нису примали амиодарон ни било који други лијек који би могао утицати на настанак синдрома нетиреоидне болести. Није било старосних лимитација за испитанike.

2) *Увид у примијењени метод истраживања*

У оквиру описа метода рада детаљно је појашњена процедура реваскуларизације миокарда методом перкутане коронарне интервенције, реваскуларизације методом кардиохируршке операције, као и узимање и обрада узорака крви за анализу хормона штитасте жлијезде. Први узорци крви за лабораторијску анализу узети су при пријему свих пациентата у болницу када је снимљен и нулти електрокардиограм. Поред хормона штитасте жлијезде, анализирани су: комплетна крвна слика, глукоза у крви, креатинин, уреа, урична киселина, холестерол и триглицериди, аспартат-амино-трансфераза и аланин-амино-трансфераза, коагулациони статус, креатин-киназа – MB фракција и срчани тропонин И, те налаз урина. Свим пациентима узета је историја болести, урађен је физикални преглед са аускултацијом срца, плућа и каротидних артерија, палпацијом каротидних,

поткључних, палчаних, феморалних и дорзалних стопалних артерија и мјерењем артеријског притиска. Друго узимање узорка крви за провјеру хормоналног статуса штитасте жлијезде било је дванаест сати након интервенције када је пациентима поновно сниман и контролни EKG и мјерен артеријски притисак. Треће узимање узорка крви за провјеру хормоналног статуса штитасте жлијезде обављено је на контролном прегледу четрнаест дана након интервенције када је пациентима урађен и контролни EKG, клинички кардиолошки преглед, преглед локалног статуса на мјесту интервенције. Пацијенти распоређени на перкутану интервенцију били су примљени у болницу на дан интервенције, док су они распоређени на кардиохируршку реваскуларизацију миокарда били примљени у болницу на дан прије планиране операције. Све перкутане коронарне интервенције рађене су десним феморалним приступом, изузев у пациентата који су имали периферну атеросклерозу која је спречавала пролаз инструментаријем ка аорти, у којем случају су преусмјерени на лијеви трансфеморални приступ. Детаљно је описан ток перкутане коронарне интервенције, укључујући и кориштени материјал, типове инструментарија и ознаке производјача. Другог постпроцедуралног дана након интервенције пациенти су отпуштани на кућно лијечење уколико није било значајних процедуралних компликација или индикација за продуженje боравка у болници. Све операције рађене су у општој анестезији под надзором кардиоанестезиолога. Пацијенти у којих је операција рађена уз употребу вантјелесног крвотока повезани су на апарат за одржавање вантјелесног крвотока Century (производјач Medtronic Inc. USA), надгледан од стране квалификованог перфузионисте. Пацијентима је након одговарајућих мјерења урађена медијана стернотомија, изузев за оне за које је предвиђено једноструко коронарно премоштење унутрашњом торакалном артеријом, у којем случају је рађена мала латерална торакотомија на лијевој страни торакса између 4. и 5. ребра. У пациентата код којих је операција рађена на куцајућем срцу, није употребљаван апарат за вантјелесну циркулацију, а за омогућавање дисталног анастомозирања васкуларних пресадака кориштен је стабилизатор Titan (производјач Terumo Cardiovascular Group Inc). Пацијенти су цијело вријеме операције били мониторирани на EKG-у и инвазивним хемодинамским мјерењем артеријског притиска, централног венског притиска плућног заглавног притиска, сатурације кисеоником, ацидо-базним статусом, коагулационим статусом. Узорци крви узети су венепунцијом (5 ml). Сваки узорак крви био је похрањен на 4° C до центрифугирања. У року од 6 сати након узимања узорка, учињено је центрифугирање крви, брзином 3.000 обртаја у минути, укупно 15 минута. Сукцијом је одвојен серум и потом замрзнут на -20° C до дана провођења анализе. Концентрације хормона штитасте жлијезде су мјерене у сваком узорку. Све хемијске анализе су рађене радиоимунолошком методом радиоимуноесеја (RIA), производјача IMMUNOTECH (производјач Immunotech s.r.o, Праг, Чешка Република), на Wizard 1470 Automatic Gamma Counter. Референтне вриједности су: FT3 од 3,4 до 8,5 pmol/l, FT4 од 10 до 25 pmol/l, TSH су 0,3 до 4,0 mIU/ml. Метода

радиоимуноесеја (RIA) у анализи тиреоидних хормона проведена је по утврђеним стандардима за ову методу. RIA систем осигуруја квантитативну ин витро детерминацију слободних фракција T4 и T3, као и TSH у људском серуму. Метода је изузетно осјетљива, специфична али и јефтина па је примјењује већина нуклеарномедицинских лабораторија. Припрема реагенаса је стандардизована. Серумске концентрације слободних фракција хормона добро корелирају са секрецијом и метаболизмом хормона и препоручене су као најпоузданiji дијагностички индикатор болести штитасте жлијезде, те није било потребно радити додатне претраге да би се потврдило постојање синдрома. Раствори трејсера, стандарда и коњугата су долазили спремни за употребу. Планирано истраживање је спроведено до kraja a детаљно је описана метода извођења есеја за сваку поједину врсту хормона. Све методе истраживања кориштене у испитивању су *адекватне, довољно тачне и савремене* имајући у виду достигнућа у овој области истраживања. *Није било промјена* у односу на план истраживања који је дат приликом пријаве докторске тезе. *Сви испитивани параметри дају довољно елемената* који чине ово истраживање квалитетним и није требало додатних испитивања за поузданост истраживања.

Статистичка обрада података је адекватна. Учињена је апликационим рачунарским програмом Statistical Package for Social Sciences for Windows (version 20.0 SPSS Inc, Chicago, IL, USA). У оквиру дескрипционе статистике квалитативне варијабле су приказане као фреквенције или проценти. Квантитативне варијабле су приказане као аритметичке средине са стандардном девијацијом или медијаном са интерквартилним распонима, зависно од дистрибуције података. За тестирање хипотезе између двије независне групе употребљен је T- тест и Mann-Whithney-тест зависно од дистрибуције, а за понављана мјерења са једним фактором примјењена је ANOVA за понављана мјерења (енгл. Repeated-measures ANOVA) или алтернативни непараметријски Friedmanов тест. За анализу категоријалних варијабли, однос предиктора и квалитативних мјера ишода (зависна варијабла – NTIS) исказан је хи-квадрат тестом независности (2×2 или $2 \times k$). За промјењиву доб кориштен је Shapiro-Wilk W тест нормалности. За потребе параметријске инференцијалне анализе континуиране варијабле доб и параметре хормонског статуса који су одступали од одређеног модела дистрибуције, трансформисни су у нову промјењиву са W-кофицијентом и тако је исправљена асиметрија у нормалну дистрибуцију. Једнофакторском анализом варијансе понављаних мјерења упоређене су вриједности хормона добијених у иницијаном мјерењу, након 12 сати и након 14 дана (концепт ANOVA-е понављаних мјерења). За статистичку значајност вриједности ''*p*'' одабран је уобичајен ниво знатности ''*p* < 0,05''.

VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

1) Резултати истраживања

Сви анализирани параметри приказани су у поглављу резултата и тумачени кроз поглавље дискусије. Тражени подаци су приказани јасно у виду табеларних и графичких приказа. У поглављу резултати прво су описане демографске карактеристике испитиване групе пацијента. Просјечна животна доб пацијената била је 60 (46-74) година. У узорку доминирају мушкирци (99) наспрам жена (41), а такођер у свакој групи појединачно доминирају мушкирци. Број пацијената распоређених на перкутане коронарне интервенције и кардиохируршку реваскуларизацију миокарда у овом истраживању био је подједнак (70 : 70). Графиконима су приказане дистрибуције испитаника по полу и животној доби. Табеларно су приказани и најзначајнији фактори ризика за коронарну болест према испитиваним групама. Графиконом је приказана дистрибуција категорија коронарне болести по групама и утврђена је доминација тројесудовне коронарне болести међу оперисаним, а једносудовне и двосудовне међу стентираним пацијентима. Графиконима и табеларно представљено је кретање концентрација TSH у испитиваним групама, а исто показује инсигнификантне промјене концентрација TSH међу стентираним пацијентима, док међу оперисанима концентрација TSH 12-тог сата након операције значајно пада. TSH се у ових пацијената враћа мало изнад почетних вриједности. Промјене концентрација TSH у времену међу оперисаним пацијентима су статистички значајне, док су међу стентираним пацијентима промјене ових концентрација биле без статистичке значајности. Графички и табеларно потом је приказана динамика концентрација FT3 у испитиваним групама и разлике у концентрацијама FT3 на три мјерења међу стентираним пацијентима нису имале статистичку значајност. У оперисаних пацијената, 12-тог сата након операције забиљежен је значајан пад концентрације FT3, а 14-тог дана поврат близу, али не сасвим на ниво преоперативних вриједности. FT4 је у овом смислу такођер анализиран и приказан графички и табеларно, те је утврђена незначајна промјена концентрација FT4 међу стентираним пацијентима, док је код оперисаних 12-тог сата након операције утврђен статистички значајан пораст концентрације FT4. Четрнаестог дана у овој групи концентрације FT4 се враћају близу почетних вриједности. Графиконима и табеларно потом је приказана учсталост појаве синдрома нетиреоидне болести, који се јавио у скоро двије трећине оперисаних пацијената, али истовремено у тек нешто више од 5% стентираних. Разлика у учсталости NTIS између ове дviјe групе пацијената је статистички значајна. Табеларно и графички приказано је да разлике у појави NTIS медју половима готово да и нема, и то у обје испитиване групе пацијената. Међу оперисаним пацијентима, од њих 70, 34 је оперисано уз употребу вантјелесне циркулације, а 36 методом на

куцајућем срцу. Ние било статистички значајне разлике у учесталости појаве NTIS између ове двије подгрупе испитаника, тј. синдром нетиреоидне болести се јавља готово подједнако без обзира на тип реваскуларизације миокарда. Вриједности концентрација поједињих хормона и у овом сегменту детаљно су приказане табеларно. Потом је динамика концентрација поједињих хормона у ове двије подгрупе приказана и графиконима. У свакој табели наведена је статистичка метода кориштена у анализи резултата.

2) Критичност и коректност тумачења резултата

Добијени резултати су прегледно постављени те правилно, логично и јасно тумачени. Прецизно су упоређени са резултатима публикација других аутора од значаја за ову област истраживања. Дио истраживања који се односи на елективне перкутане коронарне интервенције и синдром нетиреоидне болести није се поредио са другим резултатима јер нема публикација на ту тему. Кандидаткиња је показала објективан и критичан став у процјени резултата, посебно у дијелу који се односи на компарацију са резултатима сличних истраживања.

3) Теоријски и практични допринос дисертације и нови истраживачки резултати

Основни теоријски допринос дисертације:

Ова дисертација проширује постојећа знања о учесталости синдрома нетиреоидне болести у пацијената који се подвргавају кардиохируршкој реваскуларизацији миокарда. Нарочит теоријски допринос је истраживање синдрома нетиреоидне болести у пацијената који су усмјерени на реваскуларизацију перкутаним коронарним интервенцијама јер таква студија још није објављена у доступним публикацијама. Резултати истраживања су показали да се, за разлику од кардиохируршке реваскуларизације миокарда, синдром нетиреоидне болести јавља у врло малог броја пацијената подвргнутим перкутаним коронарним интервенцијама. Теоријски допринос истраживања огледа се у могућности да се синдром нетиреоидне болести може користити као назнака психофизичког стреса под којим се нађу пацијенти који се подвргавају операцијама аортокоронарног премоштења, као и компликованим перкутаним коронарним интервенцијама. Теоријски допринос дисертације је и сазнање да тежина коронарне болести има сигнификантан утицај на појаву синдрома нетиреоидне болести у пацијената након кардиохируршке реваскуларизације миокарда, а да број уграђених премосница не утиче на настанак овог синдрома, као ни употреба вантјелесног крвотока.

Основни практични допринос дисертације:

Ова докторска дисертација својим предметом и истраживањем указује да се

синдром нетиреоидне болести јавља у значајног броја пацијената подвргнутих кардиохируршкој реваскуларизацији миокарда. Практични допринос истраживања је сазнање да је синдром нетиреоидне болести након реваскуларизације миокарда спонтано реверзијалан феномен који не захтјева лијечење и да су вриједности хормона штитасте жлијезде FT3 у велике већине пацијената погођених синдромом нетиреоидне болести након хируршке реваскуларизације миокарда до 14. дана након операције враћене су у физиолошки распон. Практични допринос дисертације је сазнање да синдрома нетиреоидне болести након кардиохируршке реваскуларизације миокарда има најчешћу форму са значајним падом серумске концентрације FT3, док су серумске концентрације TSH и FT4 статистички значајно измијењене, али унутар граница нормале. Такође, ово истраживање показује да употреба вантелесне циркулације нема утицаја на појаву синдрома нетиреоидне болести, као и да повећање броја аортокоронарних премошћенја не повећава ризик од појаве синдрома нетиреоидне болести. Пацијенти да екстензивнијом формом коронарне болести значајно чешће бивају погођени синдромом нетиреоидне болести.

VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

- 1) Докторска теза „УТИЦАЈ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ И КАРДИОХИРУРШКЕ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈЕ МИОКАРДА НА ПОЈАВУ СИНДРОМА НЕТИРЕОИДНЕ БОЛЕСТИ“ је урадена по правилима и принципима изrade научно-истраживачког рада, а резултат је извornog стручног и научног рада кандидата. Истраживање је методолошки добро постављено, те су из тога проистекли валидни резултати, на основу којих су донесени јасни закључци. Резултати истраживања јасно намећу заклучак да је кардиохируршка реваскуларизација миокарда значајан психофизички стрес за пацијента или да је реверзијалан феномен који не захтјева лијечење. Перкутана реваскуларизација миокарда је и овим истраживањем показала своју предност јер у највећем броју случајева не изазива промјене хормонског статуса штитасте жлијезде. Пажљиво су приказани и резултати истраживања утицаја пола, старосне доби, фактора ризика за коронарну болест, тежине коронарне болести, броја уграђених премосница и врсте кардиохируршког захвата на настанак синдрома нетиреоидне болести, где је кандидаткиња изнијела чињеницу да пацијенти са тежом коронарном болешћу чешће буду погођени синдромом нетиреоидне болести, али да други праћени параметри не утичу на настанак синдрома нетиреоидне болести. Кандидаткиња је на основу резултата изнијела и основна лабораторијска обиљежја синдрома нетиреоидне болести код

кардиохируршки реваскуларизованих пацијената. Мишљења смо да резултати и закључци ове докторске тезе представљају оригиналан допринос науци и струци јер проширују постојећа знања о синдрому нетиреоидне болести.

- 2) Комисија за оцјену урађене докторске тезе једногласно даје позитивну оцјену докторске тезе под називом „УТИЦАЈ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ И КАРДИОХИРУРШКЕ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈЕ МИОКАРДА НА ПОЈАВУ СИНДРОМА НЕТИРЕОИДНЕ БОЛЕСТИ“ кандидата мр Селме Чалук и предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвати овај извештај и омогући кандидату да своју тезу јавно брани.

Датум: _____

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф.др. Миодраг Остојић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду, предсједник Комисије

2. Проф.др. Александар Лазаревић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бања Луци, члан Комисије

3. Проф.др. Милан Скробић, ванредни професор, ужа научна област Нуклеарна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан Комисије.

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење, односно разлог због којих не жели да потпише извештај.