

27. 12. 2023.

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ:

Образац 2



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације

1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовано комисију: *Naučno-nastavno vijeće Medicinskog fakulteta*

Датум именовања комисије: 14.12.2023.g.

Број одлуке: 18/3.979/23

Чланови комисије:

- | | | | |
|----|---|----------------------------------|--|
| 1. | <u>Dr Aleksandar Lazarević</u>
Презиме и име | <u>Redovni profesor</u>
Звање | <u>Interna medicina</u>
Научно поље и ужа научна област |
| | <u>Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci</u>
Установа у којој је запослен-а | | <u>predsjednik</u>
Функција у комисији |
| 2. | <u>Dr Milan Nedeljković</u>
Презиме и име | <u>Redovni profesor</u>
Звање | <u>Interna medicina</u>
Научно поље и ужа научна област |
| | <u>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu</u>
Установа у којој је запослен-а | | <u>član</u>
Функција у комисији |
| 3. | <u>Dr Milovan Bojić</u>
Презиме и име | <u>Redovni profesor</u>
Звање | <u>Interna medicina</u>
Научно поље и ужа научна област |
| | <u>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu</u>
Установа у којој је запослен-а | | <u>član</u>
Функција у комисији |

2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ

Име, име једног родитеља, презиме: Saša (Savo) Lončar

Датум рођења: 16.08.1973.g.

Мјесто и држава рођења: Kozarska Dubica, Bosna i Hercegovina

2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије

Година уписа:	1993.g.	Година завршетка:	2000.g.	Просјечна оцјена током студија:	7.6
---------------	---------	-------------------	---------	---------------------------------	-----

Универзитет: Univerzzitet u Banjoj Luci

Факултет/и: Meicinski fakultet

Студијски програм: medicina

Стечено звање: doktor medicine

2.2. Студије другог циклуса или магистарске студије

Година уписа:		Година завршетка:		Просјечна оцјена током студија:	
---------------	--	-------------------	--	---------------------------------	--

Универзитет:

Факултет/и:

Студијски програм:

Назив завршног рада другог циклуса или магистарске тезе, датум одбране:

Ужа научна област завршног рада другог циклуса или магистарске тезе:

Стечено звање:

2.3. Студије трећег циклуса

Година уписа:	2019.g.	Број ECTS остварених до сада:	180	Просјечна оцјена током студија:	
---------------	---------	-------------------------------	-----	---------------------------------	--

Факултет/и: Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Студијски програм: biomedicinske nauke

2.4. Приказ научних и стручних радова кандидата

РБ	Подаци о референци	Категорија ¹
1.	Acute aortic regurgitation and hemodynamic collapse after balloon aortic valvuloplasty. Loncar S, Perlman G, Planer D, Meroz Y, Gilon D, Lotan C, Danenberg HD. Int J Cardiol. 2014 Jan 15;171(1):88-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.063..	

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању научних публикација („Службени гласник РС”, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС”, бр. 102/14) односно припадност рада часописима индексираним у свјетским цитатним базама.

PMID: 24342418

219 consecutive patients that underwent BAV as part of TAVI (n= 152) or BAV as an isolated procedure (n=67). There was no difference in age or co-existent morbidities between the two groups, but the BAV suffered from higher rate of LV dysfunction (83% vs. 68). Three patients that suffered immediate hemodynamic collapse following BAV were detected and in all of them, acute AR was the presumed diagnosis. In all three cases BAV was performed by transfemoral artery approach, with an 18 Fr sheath already in place. A major support to the diagnosis in all cases was the floating of the pigtail catheter between the aorta and the left ventricle following BAV. All three patients underwent resuscitation. Acute AR is an infrequent catastrophic complication of BAV. Prompt diagnosis and exclusion of other pathologies is critical and achieved with fluoroscopy, supra-aortic angiography and echocardiography. Cardiopulmonary resuscitation and catecholamines may convey short-term hemodynamic improvement but the only definitive therapy is prompt valve deployment.

РБ	Подаци о референци	Категорија
2.	Post-procedural hypertension following transcatheter aortic valve implantation: incidence and clinical significance. Perlman GY, Loncar S, Pollak A, Gilon D, Alcalai R, Planer D, Lotan C, Danenberg HD. JACC Cardiovasc Interv. 2013 May;6(5):472-8. doi: 10.1016/j.jcin.2012.12.124. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23602460	

Objectives: This study sought to investigate the blood pressure (BP) response after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and its correlation with short- and mid-term clinical outcomes.

Background: TAVI is an emerging therapy for aortic stenosis patients at high surgical risk. The acute hemodynamic sequelae of this procedure and their clinical relevance are yet unclear.

Methods: Consecutive patients who underwent TAVI in a single center were prospectively monitored for BP response during 5 post-procedural days. Clinical parameters, adverse events, and medical treatment were recorded during hospitalization, at 30 days, and at 12 months after the procedure. Patients were divided according to their post-procedural BP response into 2 groups: increased BP and stable BP.

Results: One hundred and five patients were analyzed. Overall, systolic BP increased immediately after TAVI in the entire cohort by an average of 15 ± 31 mm Hg. This rise was sustained and led to intensification of antihypertensive treatment in 53 patients (51%); these patients were designated as the increased BP group. The increase in systolic BP after TAVI was associated with an increase in stroke volume and cardiac output and was not related to age, baseline cardiac function, or procedural outcomes. Patients with increased BP after TAVI had a significantly better prognosis with fewer adverse events in the hospital (21% vs. 62%, $p < 0.01$), after 30 days (30% vs. 71%, $p < 0.01$), and after 12 months (53% vs. 83%, $p < 0.01$) as compared with patients with stable BP.

Conclusions: After TAVI, a substantial number of patients have a significant rise in systolic BP necessitating long-term treatment. This increase in BP is associated with an increase in cardiac output and predicts a better clinical outcome.

РБ	Подаци о референци	Категорија
3.	The incidence and prognosis of renal dysfunction following cardioversion of atrial fibrillation. Hellman Y, Cohen MJ, Leibowitz D, Loncar S, Gozal D, Haviv YS, Haber G, Afifi M, Rosenheck S, Lotan C, Pollak A, Gilon D.	

Cardiology. 2013;124(3):184-9. doi: 10.1159/000346618. Epub 2013 Mar 9. PMID: 23485988	
---	--

Objective: Limited data are available regarding the incidence and clinical impact of renal dysfunction following cardioversion of atrial fibrillation. The objective of this study was to assess the incidence and implications of renal dysfunction following cardioversion of atrial fibrillation.

Methods: We conducted a nested case-control study to determine the incidence, timing, risk factors and outcome of atrial fibrillation cardioversion associated with renal dysfunction (AFCARD) in a tertiary medical center. Consecutive patients undergoing direct current cardioversion (DCCV) for atrial fibrillation in our institution during 2008-2009 with measurements of creatinine before and following cardioversion were included. AFCARD was defined as a rise in serum creatinine greater than 25% from baseline within a week following DCCV.

Results: One hundred and twelve patients were included in the study, of whom 19 (17%) developed AFCARD. One patient required hemodialysis. Patients with AFCARD had a higher incidence of advanced heart failure, diabetes mellitus and were more frequently treated with digoxin and enoxaparin. Patients with AFCARD had a significantly decreased survival rate at 1 year (63 vs. 92%; $p < 0.001$).

Conclusions: AFCARD is relatively common and is associated with increased mortality. These findings suggest a role for close surveillance of renal function following DCCV.

РБ	Подаци о референци	Категорија
4.	Clinical and prognostic implications of the initial response to aspirin in patients with acute coronary syndrome. Spectre G, Mosseri M, Abdelrahman NM, Briskin E, Bulut A, Loncar S, Varon D, Alcalai R. Am J Cardiol. 2011 Oct 15;108(8):1112-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.013. Epub 2011 Aug 6. PMID: 21821226	

Increased platelet reactivity and decreased response to antiplatelet drugs may result in recurrent ischemic events after acute coronary syndrome (ACS). We evaluated laboratory response to aspirin in patients with ACS before and after percutaneous coronary intervention (PCI) and assessed its effect on major adverse clinical events. Sixty-three consecutive patients with ACS were tested for response to aspirin by light transmittance aggregometry (LTA) and the IMPACT-R test (with arachidonic acid) before and 2 to 4 days after PCI and clopidogrel loading. Patients were followed for clinical events up to 15 months from PCI. Response to aspirin improved significantly after PCI and clopidogrel treatment (mean arachidonic acid-induced LTA decreased from $34.9 \pm 3.35\%$ before PCI to $15.2 \pm 2.2\%$ and surface coverage increased from $2.2 \pm 0.27\%$ to $6.2 \pm 0.6\%$, $p < 0.0001$ for the 2 methods). Improved response to aspirin after PCI correlated with response to clopidogrel (LTA and IMPACT-R, $p < 0.01$). Patients with good laboratory response to aspirin before but not after PCI had a significantly lower major cardiovascular event rate during 15-month follow-up in multivariate analysis. In conclusion, laboratory response to aspirin is highly dynamic in patients with ACS. Improved response to aspirin after PCI may result from stabilization of coronary artery disease and/or clopidogrel treatment. Laboratory response to aspirin before PCI and clopidogrel loading is a sensitive marker for platelet reactivity that correlates with clinical outcome in patients with ACS.

РБ	Подаци о референци	Категорија
5.	Risk factor control and adherence to treatment in patients with coronary heart disease in the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina in 2005-2006.	

Vulic D, Loncar S, Krneta M, Skrbic R, Lazarevic A, Lee BT, Lopez VA, Wong ND. Arch Med Sci. 2010 Apr 30;6(2):183-7. doi: 10.5114/aoms.2010.13891. PMID: 22371744
--

Introduction: European treatment guidelines in persons with known coronary heart disease (CHD) focus on adherence to antiplatelet therapy, β -blockers, ACE/ARBs, and lipid-lowering agents, with goals for blood pressure (BP) of $< 140/90$ mm Hg and LDL cholesterol of < 3.0 mmol/l. Data on adherence to these measures in Eastern Europe are limited.

Material and methods: The Third Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, Coronary Prevention Study (ROSCOPS III) was conducted in 2005-2006 at 10 primary health care centres in 601 patients (36% female, mean age 55 years) with CHD including acute myocardial infarction or ischaemia, coronary artery bypass graft, or angioplasty who were examined and interviewed at least 6 months after the event. We examined the proportion of subjects on recommended treatments and at goal for BP, LDL-C, and non-smoking.

Results: The proportion of subjects on recommended treatments included 61% for β -blockers, 79% for ACE/ARBs, 63% for lipid-lowering agents and 74% for antiplatelet therapy. Only 30% of subjects were on all four of these treatments. 59% of subjects had BP at goal of $< 140/90$ mm Hg and 33% were controlled to $< 130/80$ mm Hg, 41% for LDL-C, and 88% were non-smokers. Improvements were seen in lipid-lowering and ACE/ARB drug use and non-smoking status from an earlier survey (ROSCOPS II) in 2002-2003.

Conclusions: Our data show, despite improvement over recent years, that many persons with CHD in the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina are neither on recommended treatments nor at target for BP and/or LDL-C. Improved efforts targeted at both physicians and patients to address these issues are needed.

Оцјена релевантности научне и стручне активности кандидата за предложену тему дисертације:

Да ли студент испуњава прописане услове?	ДА	НЕ
--	----	----

3. ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

Име и презиме: Duško Vulić

Академско звање: Acc.prof. dr sc. med

Научно поље и ужа научна област: interna medicina

Матична институција стицања избора у звање: Medicinski fakultet u Beogradu

VULIĆ, Duško, internista, kardiolog, redovni profesor (21. april 1960, Banja Luka). – Srednju školu završio je u rodnom gradu, a Medicinski fakultet u Beogradu (1983). Radio je kao ljekar opšte prakse na VMA, u garnizonoj ambulanti u Ćupriji, i Medicinskoj elektronic, Banja Luka kao kardiolog od 1999 godine. Specijalizaciju interne medicine završio je 1993. na VMA u Beogradu. Na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1999. odbranio je magistarski rad “Metodologija beleženja uticaja autonomnog nervnog sistema na poremećaj srčanog ritma kod bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda”, a 2005. doktorsku disertaciju “Sprovođenje mera

sekundarne i primarne prevencije koronarne bolesti". Na Medicinskom fakultetu u Banjoj Luci izabran je za višeg asistenta 2000, docenta 2006, vanrednog profesora 2011. i redovnog 2017. godine. Obavlja dužnost Rukovodioca Centra za specijalističke studije i koninuiranu edukaciju. Od 1999. nacionalni je koordinator za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u RS. Član je Evropskog udruženja kardiologa, Evropskog udruženja za aterosklerozu, Radne grupe za epidemiologiju i prevenciju Svjetske federacije za srce, Odbora za kardiovaskularnu patologiju ANURS-a i SANU. Pokrenuo je 2000 osnivanje kardiološke sekcije Društva doktora Republike Srpske koja je 2004 prersla u Udruženje kardiologa Republike Srpske Od 2011 do 2015. predsjednik je Udruženja kardiologa Republike Srpske. Osnivač je Fondacije „Zdravlje i srce“ u Republike Srpske, uz čiju podršku je pokrenuo Studiju praćenja koronarnih bolesti u Republici srpskoj (ROSCOPS). Učestvovao je, kao istraživač, u sprovođenju četiri studije Evropskog udruženja kardiologa. Kao gostujući nastavnik učestvovao je u realizaciji „Twin Centres“ programa Svjetske federacije za srce na Univerzitetu „Kalifornija“.

U martu 2013 izabran je za prvog fellowsa American College of Cardiology iz Republike Srpske. Pokrenuo je osnivanje ACC Consortium Chapter Serbia&Republic of Srpska koji je zvanično promovisan u martu 2015.g i od 2019.g, obavlja dužnost Guvernera. . Od aprila 2014.g. je glavni istraživač Odyssey Outcomes, velike svetske studije radi procene uticaja alirokumaba na kardiovaskularne događaje kod bolesnika nakon AKS. U martu 2018.g. izabran je za prvog fellowsa American Heart Assotiation iz Republike Srpske.

Za dopisnog člana Akademije nauka i umjetnosti Republike Srpske izabran je 4.12.2015.g. a 22.12.2021.g. za redovnog člana. Vlada Republike Srpske imenovala ga je za člana Savjeta za zdravlje u martu.2016.g.

Predstavljen je u edicijama Marquis Who is Who in the World (2004, 2009, 2011, 2013, 2015, 2018) i Marquis Who is who in Health Care (2004, 2009 i 2011), u Srpskoj enciklopediji, Tom II, Matice Srpske i SANU, 2013.i Enciklopediji Republike Srpske, Tom II, ANURS 2018.

Objavio je 120 radova, od toga 6 monografija, dva udžbenika, 110 radova u naučnim časopisima. Citiran je u 4266 radova međunarodnog značaja. U novembru 2019 dobio je nagradu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci za najveći broj radova na SCI listi tokom 2019 godine i najveći zbirni IF kao i nagradu Ministarstva za naučnotehnološki razvoj , visoko obrazovanje i informaciono društvo za naučnu produktivnost u međunarodnim naučnim časopisima za 2019 i 2021 godinu. Dobitnik je magrade Univerziteta u Banja Luci za ostvarene međunarodne rezultate u naučno istraživačkom i obrazovnom radu za 2020 godinu.

Радови из области којој припада приједлог теме докторске дисертације:

РБ	Навести појединачно радове, књиге, поглавља. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Категорија
1.	D.Vulic, B.Vulic, Lj.Keric, Z.Pavic, M.Krneta : Relation Between Depressed Heart Rate Variability and Increased Heart Rate With Severe Arrhythmic Events After Myocardial Infarction,Europace 2001,Monduzzi Editore,401-404,2001	
2.	D.Vulic, Lj.Keric, B.Vulic, M.Krneta, Z.Pavic :Trend risk factors of Coronary Prevention Study in Republika Srpska(ROSCOPS), Atherosclerosis:Risk factors, diagnosis and treatment, 2002 by	

	Monduzzi Editore, 97-100.	
3.	Daly et al on behalf of The European Heart Survey Investigators: The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presentation from cardiologist in Europe:from the European Heart Survey of Stable Angina;Eu Heart J:26;996-1010.	
4.	D.Vulic, B. Lee, J. Dede, V. Lopez, N. Wong: Extent of Control of Cardiovascular Risk Factors and Adherence to Recommended Therapies in US Multiethnic Adults with Coronary 2.Heart Disease,Am. J. Cardiovascular. Drugs 2010, 10(2),109-114.	
5.	D.Vulic, S.Loncar, M.Krneta, R.Skrbic, A.Lazarevic, B.T.Lee, V.A.Lopez, N.D.Wong : Risk factor control and adherence to treatment in patients with coronary heart disease in the Republic of Srpska,Bosnia and Herzegovina in 2005-2006,Arch Med 2010;6,2:183-187.	
6.	D.Vulić, M. Krneta, M. Šobot: Guidelines of secondary prevention coronary heart disease prevention, Heart and Blood Vessels,2011: 30(4),241-246.	
7.	D.Vulic, D. Secerov, I. Tasic, M. Burgic: War Trauma Factors and Cardiovascular Risk, Curr Cardiovasc Risk Rep,2012: 6:141-145.	
8.	D.Vulić: Taking measures of secondary prevention of coronary heart disease in clinical practice, Srce i krvni sudovi 2013;32 (3)	
9.	K.Kotseva, D.Wood, DD.Backer, D.Vulic et all.EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from twenty four European countries,Eur.Jour.of Prev.Card.2015	
10.	D.Vulić, S.Lončar, M.Ostojić, J.Marinković, B.Vulić,ND.Wong: Risk Factor Indicators in Offspring of Patients with Premature Coronary Heart Disease in Banja Luka Region/ Republic of Srpska/Bosnia and Herzegovina. Archives of Medical Science 2016;12-4 Poznan 736-741	
11.	Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Abreu A, Aguiar C, Conde AC, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Georgiev B, Gotcheva N, Lalic N, Laucevicius A, Lovic D, Mancas S, Miličić D, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Ž, Vulic D, Wood D, On Behalf Of The Euroaspire Investigators. :Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on	

	Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions, Eur J Prev Cardiol. 2016; 23 (18): 2007-2018.	
12.	Abreu A, Pesah E, Supervia M, Turk-Adawi K, Bjarnason-Wehrens B, Lopez-Jimenez F, Ambrosetti M, Andersen K, Giga V, Vulic D, Vataman E, Gaita D, Cliff J, Kouidi E, Yagci I, Simon A, Hautala A, Tamuleviciute-Prasciene E, Kempes H, Eysymontt Z, Farsky S, Hayward J, Prescott E, Dawkes S, Pavy B, Kiessling A, Sovova E, Grace SL. Cardiac rehabilitation availability and delivery in Europe: How does it differ by region and compare with other high-income countries?: Endorsed by the European Association of Preventive Cardiology. European journal of preventive cardiology, 2047487319827453	
13.	Vulic D, Secerov Zecevic D, Burgic M, Vujkovic Z, Ristic S, Marinkovic J, Medenica S, Wong ND. Post-trauma cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in young adults following the war in Bosnia and Herzegovina. Eur J Psychotraumatol. 2019 Apr 24;10(1):1601988. doi: 10.1080/20008198.2019.	
14.	Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, Kotseva K, Mellbin L, Wood D, Rydén L; EUROASPIRE V collaborators. Screening for Glucose Perturbations and Risk Factor Management in Dysglycemic Patients With Coronary Artery Disease-A Persistent Challenge in Need of Substantial Improvement: A Report From ESC EORP EUROASPIRE V. Diabetes Care. 2020 Apr;43(4):726-733. doi: 10.2337/dc19-2165. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32079627	
15.	Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Cifkova R, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Gotcheva N, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lionis C, Mancas S, Miličić D, Mirrahimov E, Oganov R, Pogossova N, Reiner Ž, Vulić D, Wood D. Primary Prevention Efforts Are Poorly Developed in People at High Cardiovascular Risk: A Report From the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V Survey in 16 European Countries, Eur J Prev Cardiol.	

	2020 Mar 20:2047487320908698. doi: 10.1177/2047487320908698.	
16.	Banach M, Penson PE, Vrablik M, Bunc M, Dyrbus K, Fedacko J, Gaita D, Gierlotka M, Jarai Z, Magda SL, Margetic E, Margoczy R, Durak-Nalbantic A, Ostadal P, Pella D, Trbusic M, Udriou CA, Vlachopoulos C, Vulic D, Frasc Z, Dudek D, Reiner Ž; ACS EuroPath Central & South European Countries Project. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). Pharmacol Res. 2021 Apr;166:105499	
17.	K. Kotseva, G. De Backer, D. De Bacquer, L. Rydén, A. Hoes, D. Grobbee, A. Maggioni, P. Marques-Vidal, C. Jennings, A. Abreu, C. Aguiar, J. Badariene, J. Bruthans, R. Cifkova, K. Davletov, M. Dilic, M. Dolzhenko, G. Gaita, N. Gotcheva, H. Hasan-Ali, P. Jankowski, C. Lionis, S. Mancas, D. Miličić, E. Mirrakhimov, R. Oganov, N. Pogossova, Ž. Reiner, D. Vulić, D. Wood, Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2021 May 8;28(4):370-3	
Да ли ментор испуњава прописане услове?		<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ

4. ПОДАЦИ О КОМЕНТОРУ

Име и презиме:

Академско звање:

Научно поље и ужа научна област:

Матична институција стицања избора у звање:

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Радови из области којој припада приједлог теме докторске дисертације:

РБ	Навести појединачно радове, књиге, поглавља. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Категорија
----	---	------------

1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
Да ли коментор испуњава прописане услове?		ДА НЕ

5. ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ		
5.1. Формулација назива дисертације (наслова)		
Утицај хипертрофије лијеве коморе и дијастолне дисфункције на преживљавање код пацијената са тешком аортном стенозом		
Да ли је наслов тезе подобан?	ДА	НЕ
5.2. Научно поље и ужа научна област		
Kardiologija		
Да ли су научно поље и ужа научна област исти као код ментора/коментора?	ДА	НЕ
5.3. Предмет истраживања		
<p>Aortna stenoza (AS) je najčešća srčana valvularna bolest kod starije populacije a uzrokovana je progresivnom kalcifikacijom aortalnih listića sa mehanizmom patogeneze sličnoj aterosklerozi (1). Stanje pritiskom opterećene lijeve komore srca stimuliše kompenzatorni mehanizam hipertrofije lijeve komore (LVH) da bi se normalizovao stres na zidove komore i na taj načini sačuva sistolna funkcija lijeve komore (2). Klasična putanja LVH kod aortne stenozе je koncentrično remodelovanje koje podrazumijeva povećanje relativne debljine zida lijeve komore bez ili sa malim promjenama volumena same komore (3). Dok se razvoj hiperofije lijeve komore smatra korisnim kod AS, neke animalne studije sugerišu da hipertrofijski odgovor nije uvijek neophodan da da bi se održavala normalna sistolna funkcija lijeve komore a samim tim i udarni volumen kod pacijenta sa AS, te da sama hipertrofija može dovesti do sistolne dusfunkcije umjesto da je prezervira (4, 5, 6). Povećana srčana masa lijeve komore može predvidjeti sistolnu disfunkciju i razvoj srčanog popuštanja nezavisno od težine AS te stoga, LVH može biti prije maladaptivni nego korisni mehanizam kod pacijenta sa AS (7).</p> <p>Pored toga, neke studije su pokazale da stepen hipertrofije lijeve komore nema korelaciju sa težinom aortne stenozе, čak do 46% muškaraca i 29% žena sa tешkom aortalnom stenozom nije imalo hipertrofiju lijeve komore (8). Uticaj pola na hipertrofiju lijeve komore je davno ustanovljen (9) i žene su sklonije razvoju diјastolne disfunkcije lijeve komore kao i teže hipertrofije lijeve komore u poređenju sa muškarcima bez obzira na isti stepen težine aortalne stenozе mјeren kao gradiјent pritiska nad aortalnim zaliskom i area aortalne valvule (AVA) (10).</p> <p>U poslednjih dvadeset godina uspješno se izvodi manje agresivna pekutana zamјena aortalnog zaliska poznata kao transkaterska implantacija aortalne valvule (TAVI). Park i kolege su pokazali da kod pacijenata sa tешkom aortalnom stenozom, težina hipertrofije lijeve komore pozitivno korelira sa učestalijom zamјenom aortalne valvule kao i povećanim rizikom od kardiovaskuarne smrti nezavisno od drugih, dobro poznatih prognostičkih faktora nastanka kardiovaskularne smrti, što sugerіше da se hipertrofija lijeve može koristiti kao prognostički parametar kod</p>		

pacijenata sa teškom aortnom stenozom (11).

Nobuyasu i kolege su pokazali da je teška LVH prije transkateterske zamjene aortne valvule značajan loš prognostički faktor TAVR za postproceduralni kardiovaskularni ishod (12) ali nisu adresirali odsustvo hipertrofije i njen uticaj na konačni ishod.

Lindman i kolege su u svojoj studiji ustanovili da kod visoko rizičnih pacijenata sa teškom aortnom stenozom i teškom hipertrofijom lijeve komore koji su podvrgnuti transkateterskoj zamjeni aortne, kod onih sa većim stepenom regresije mase lijeve komore imaju 50% manju stopu ponovnih hospitalizacija tokom perioda od jedne godine u poređenju sa onim pacijentima kod kojih nije došlo do regresije mase lijeve komore (13).

Pedersen i kolege su pokazali da rezidualna hipertrofija lijeve komore nakon transkateterske zamjene aortne valvule dovodi do sistolne disfunkcije u roku od jedne godine poslije procedure i da je nezavisni preiktor preživljavanja (14).

Dok je negativna posljedica snižene globalne sistolne funkcije lijeve komore kod pacijenta sa AS dobro ustanovljena (15, 16), samo limitiran broj studija proučavao je dijasolnu disfunkciju lijeve komore kod istih pacijenta (17). Kod pacijenata sa hipertrofijom lijeve komore i posljedičnim opterećenja pritiskom zbog teške aortne stenozе, potreban je veći intrakavitarni pritisak za punjenje lijeve komore te na taj način dovodi do znakova i simptoma kongestivne srčane insuficijencije (CHF) (18). Mehanizam koji dovodi do dijasolne disfunkcije u prisustvu hipertrofije lijeve komore kao posljedice aortne stenozе uključuje promjene u geometriji lijeve komore, fibrozi ili modifikaciji kolagena (19, 20). Pored toga, subendokarijum hipertrofisanog srčanog mišića sklon je hipoksiji i ishemiji (21) poznatom faktoru rizika za razvoj dijasolne disfunkcije. I pored toga, mehanizam kao i efekat pogoršanja diastolne funkcije lijeve komore na preživljavanje kod pacijenta sa teškom aortnom stenozom ostaje nejasan.

Ong i kolege su pokazali u PARTNER 2 SAPIEN 3 registru da je bazalna dijasolna disfunkcija značajan prediktor dvogodišnjeg kliničkog ishoda kod pacijenta koji su podvrgnuti transkateterskoj zamjeni aortne valvule i da je poboljšanje dijasolne funkcije u periodu od mjesec dana udruženo sa poboljšanjem kratkoročnog kliničkog ishoda (22).

S druge strane, kod pacijenta sa simptomatskom aortnom stenozom podvrgnutih transkateterskoj zamjeni aortne valvule, većina dijasolnih ehokardiografskih parametara se poboljšala ali stepen bazalne dijasolne disfunkcije je ostao kao najvažniji ehokardiografski faktor jednogodišnjeg kliničkog ishoda (23).

Guo i kolege su poredile ehokardiografske dinamičke promjene dijasolne disfunkcije lijeve komore kod pacijenata sa aortnom stenozom kod kojih je urađena transkateterska zamjena aortne valvule te poredile dijasolnu disfunkciju lijeve komore prema smjernicama iz 2009.g. i 2016.g. izdate od Američkog udruženja za ehokardiografiju te došli do zaključka da postoji očigledna razlika u preporukama te da mnogi pacijenti mogu imati bolji klinički ishod od upotrebe novije preporuke iz 2016.g. (24).

Dokazano je da je dijasolna disfunkcija lijeve komore nezavisno povezana sa ukupnim mortalitetom kod pacijenta sa umjerenom aortnom stenozom i očuvanom globalnom sistolnom funkcijom srca (25). S druge strane, neadekvatna hipertrofija, u rasponu od odsustva hipertrofije do teške hipertrofije kod pacijenta sa teškom aortnom stenozom nije dovoljno ispitivana.

Aortna stenoza zasigurno uzrokuje dijasolnu disfunkciju lijeve komore te indukuje hipertrofiju miokarda praćeno fibrozom i poremećenom relaksacijom miokarda. Adekvatno prepoznavanje tog problema se može iskoristiti da bi se optimizovao pravilan vremenski momenat zamjene aortne valvule te bi također moglo biti od interesa za procjenu postproceduralne dijasolne disfunkcije kao uzroka srčane insuficijencije sa očuvanom sistolnom funkcijom lijeve komore što bi dalje objasnilo zašto neki pacijenti nemaju kliničku korist od zamjene aorte valvule.

Stoga, cilj ove studije je da se utvrdi uticaj stepena hipertrofije lijeve komore i dijasolne disfunkcije na preživljavanje kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom dok su veće kliničke

studije potrebne da bi se ispitala korist na preživljavanje u slučaju rane intervencije na aortnoj valvuli kod ovih pacijenata.

Да ли је предмет истраживања релевантан и у складу са предложеним насловом?

ДА

НЕ

5.4. Релевантност и савременост коришћених референци и литературе са списком литературе

1. Freeman VR, and Catherine M. Otto. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111: 3316-3326.
2. Grossman W, Jones D, McLaurin LP: Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 53:332-341.
3. Gaash WH. Left ventricular radius to wall thickness ratio. *Am J Cardiology* 1979; 43:1189-94.
4. Hill JA, Karimi M, Kutsche W, Davisson RL, Zimmerman K, Wang Z, Kerber RE, Weiss RM. Cardiac hypertrophy is not a required compensatory response to short-term pressure overload. *Circulation* 2000; 101:2863-69.
5. Esposito G, Rapacciuolo A, Prasad SVN, Takaoka H, Thomas SA, Koch WJ, Rockman HA. Genetic alterations that inhibit in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress. *Circulation* 2002; 105:85-92.
6. Hill JA, Rothermel BA, Yoo K-D, Cabuay B, Demetroulis E, Weiss RM, Kutsche W, Bassel-Duby R, Williams RS. Targeted inhibition of calcineurin in pressure-overload hypertrophy: preservation of systolic function. *J Biol Chem* 2002; 277:10251-10255.
7. Markku Kupari, Heikki Turto, Jyri Lommi. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J* (September 2005) 26(17): 1790-1796.
8. Douglas PS, Otto CM, Mickel MC, Reid CL, Davis KB. Gender differences in left ventricle geometry and function in patients undergoing balloon dilatation of the aortic valve for isolated aortic stenosis. *NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. Br Heart J* 1995; 73:548-554.
9. Villar AV, Llano M, Cobo M, Expósito V, Merino R, Martín-Durán R, Hurlé MA, Nistal JF. Gender differences of echocardiographic and gene expression patterns in human pressure overload left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2009 Apr;46(4):526-35.
10. Kostkiewicz M, Tracz W, Olszowska M, Podolec P, Drop D. Left ventricular geometry and function in patients with aortic stenosis: gender differences. *Int J Cardiol* 1999; 71: 57- 61.
11. Park K, Park TH, Jo YS, Cho YR, Park JS, Kim MH, Kim YD. Prognostic effect of increased left ventricular wall thickness in severe aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound.* 2021 Jan 6;19(1):5. doi: 10.1186/s12947-020-00234-x. PMID: 33407517; PMCID: PMC7788729.
12. Ito N, Zen K, Takahara M, Tani R, Nakamura S, Fujimoto T, Takamatsu K, Yashige M, Kadoya Y, Yamano M, Yamano T, Nakamura T, Yaku H, Matoba S. Left ventricular hypertrophy as a predictor of cardiovascular outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *ESC Heart Fail.* 2023 Feb 1. doi: 10.1002/ehf2.14305. Epub ahead of print. PMID: 36725669.
13. Brian R. Lindman, William J. Stewart, Philippe Pibarot, Rebecca T. Hahn, Catherine M. Otto, Ke Xu, Richard B. Devereux, Neil J. Weissman, Maurice Enriquez-Sarano, Wilson Y. Szeto, Raj Makkar, D. Craig Miller, Stamatios Lerakis, Samir Kapadia, Bruce Bowers, Kevin L. Greason, Thomas C. McAndrew, Yang Lei, Martin B. Leon, Pamela S. Douglas, Early Regression of Severe Left Ventricular Hypertrophy After Transcatheter Aortic Valve Replacement Is Associated With Decreased Hospitalizations, *JACC: Cardiovascular Interventions*, Volume 7, Issue 6, 2014, Pages 662-673, doi.org/10.1016/j.jcin.2014.02.011
14. Pedersen, A.L.D., Povlsen, J.A., Rasmussen, V.G. et al. Prognostic implications of residual left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in aortic stenosis following transcatheter aortic valve replacement. *Int J Cardiovasc Imaging* 39, 13-22 (2023).

<https://doi.org/10.1007/s10554-022-02688-8>

15. Krayenbuehl HP, Hess OM, Ritter M, Monrad ES, Hoppeler H. Left ventricular systolic function in aortic stenosis *Eur Heart J* (1988) 9 (suppl E): 19-23.
16. Berenji K, Drazner MH, Rothermel BA, Hill JA. Does load-induced ventricular hypertrophy progress to systolic heart failure? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289:8-16, 2005.
17. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation*. 1993 May; 87 (5 Suppl): IV73-6.
18. Otto C, Bonow R. Valvular Heart Disease. In: Libby P, et al. *Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008. 1628. Print.
19. Lorell BH, Apstein CS, Weinberg EO, Cunningham MJ. Diastolic function in left ventricular hypertrophy: Clinical and experimental relationships. *Eur Heart J* (1990) 11 (suppl G): 54-64.
20. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Markus Niemann, Stefan Frantz, Volkmar Lange, Meinrad Beer, Stefan Gattenlöhner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Jörg M. Strotmann. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2009; 120: 577-584.
21. Salcedo EE, Marwick TH, Korzick DH, Goormastic H, Go RT. Left ventricular hypertrophy sensitizes the myocardium to the development of ischaemia *Eur Heart J* (1990) 11 (suppl G): 72-78.
22. Geraldine Ong, Philippe Pibarot, Bjorn Redfors, Neil J. Weissman, Wael A. Jaber, Raj R. Makkar, Stamatiou Lerakis, Deepika Gopal, Omar Khalique, Susheel K. Kodali, Vinod H. Thourani, Saif Anwaruddin, Thomas McAndrew, Yiran Zhang, Maria C. Alu, Pamela S. Douglas, Rebecca T. Hahn, Diastolic Function and Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement: PARTNER 2 SAPIEN 3 Registry, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 76, Issue 25, 2020, Pages 2940-2951, doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.032.
23. Blair JEA, Atri P, Friedman JL, Thomas JD, Brummel K, Sweis RN, Mikati I, Malaisrie SC, Davidson CJ, Flaherty JD. Diastolic Function and Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Jun;30(6):541-551. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.003. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28314622.
24. Guo, Y., Sun, M., Chen, H. et al. Assessment of left ventricular diastolic function after Transcatheter aortic valve implantation in aortic stenosis patients by echocardiographic according to different guidelines. *Cardiovasc Ultrasound* 18, 3 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12947-020-0184-9>
25. Stassen J, Ewe SH, Butcher SC, et al Prognostic implications of left ventricular diastolic dysfunction in moderate aortic stenosis. *Heart* 2022;108:1401-1407
26. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M. EAE/ASE. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jan; 10 (1): 1-25. Epub 2008 Dec 8.
27. Lang at all. Recommendations for chamber quantification. A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-1463.
28. Cramariuc D, Cioffi G, Rieck ÅE, Ashild E, Devereux RB, Staal EM, Ray S, Wachtel K, Gerds E. Low-flow aortic stenosis in asymptomatic patients: valvular–arterial impedance and systolic function from the SEAS substudy. *J Am Coll Cardiol Img* 2009; 2:390-399.
29. Dumesnil JG, Paulin C, Pibarot P, Arsenault M, Coulombe D. Mitral annulus velocities by tissue Doppler imaging: Practical implications with regards to preload alterations, sample

position, and normal values. J Am Soc Echocardiogr. 2002; 15:1226 –1231.

30. Nagueh SF, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr (2009) 10 (2): 165-193.
31. Leibowitz D, Stessman-Lande I, Jacobs J, Cohen A, Weiss AT, Ein-Mor E, Stessman J, Gilon D. Cardiac structure and function in persons 85 years of age. Am J Cardiol. 2011 Aug 1;108(3):465-70.
32. Lorel BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection and prognosis. Circulation 2000; 102:470-9.
33. Samuel LJ, Dubus I, Contard F, Schwartz K, Rappaport L. Biological signals of cardiac hypertrophy Eur Heart J (1990) 11 (suppl G): 1-7.
34. Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G, Cattaneo BM, Cléroux J, Mancia G. Cardiogenic reflexes and left ventricular hypertrophy. Eur Heart J (1990) 11 (suppl G): 95-99.
35. Swynghedauw B. The biological limits of cardiac adaptation to chronic overload. Eur Heart J (1990) 11 (suppl G): 87-94.
36. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, de Simone G. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. Heart 2011; 97: 301-307.
37. Hain S, Arnon N, Kostin S, Shonburg M, Elsasser A, Polyakova V, Bauer EP, Klovekorn WP, Schaper J. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. Circulation 2003; 107: 984-91.
38. Villar AV, Merino D, Wenner M Llano M, Cobo M, Montalvo C, García R, Martín-Durán R, Hurlé JM, Hurlé MA, Nistal JF. Myocardial gene expression of microRNA-133 and myosin heavy and light chains, in conjunction with clinical parameters, predict regression of left ventricular hypertrophy after valve replacement in patients with aortic stenosis. Heart 2011; 97: 1132-1137.
39. Dweck MR, Joshy S, Murigu T Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, Banya W, Gulati A, Roussin I, Raza S, Prasad NA, Wage R, Quarto C, Angeloni E, Refice S, Sheppard M, Cook SA, Kilner PJ, Pennell DJ, Newby DE, Mohiaddin RH, Pepper J, Prasad SK. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1272-1279.
40. Villari B, Campbel SE, Schneider J, Vassalli G, Chiariello M, Hess OM. Sex-dependent differences in left ventricular function and structure in chronic pressure overload. Eur Heart J. 1995; 16: 1410-19.
41. Fuchs C, Mascherbauer J, Rosenhek R, Pernicka E, Klaar U, Scholten C, Heger M, Wollenek G, Czerny M, Maurer G, Baumgartner H. Gender differences in clinical presentation and surgical outcome of aortic stenosis. Heart. 2010 Apr ;96 (7):539-45.

Да ли су коришћена литература и референце релевантне у погледу обима, садржаја и савремености.	ДА	НЕ
5.5. Циљеви истраживања		
Cilj istraživanja je da se utvrdi uticaj stepena hipertrofije lijeve komore i dijastolne disfunkcije na preživljavanje kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom		
Да ли су циљеви истраживања јасно дефинисани и усклађени са предметом истраживања?	ДА	НЕ

5.6. Хипотеза истраживања: главна и помоћне хипотезе

- Neadekvatan stepen hipertrofije lijeve komore je negativni prediktor preživljavanja kod pacijenta sa aortnom stenozom.
- Uznepredovala diastolna disfunkcija lijeve komore je negativni prediktor preživljavanja kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom

Да ли је хипотеза истраживања јасно дефинисана?

ДА

НЕ

5.7. Очекивани резултати

Primjena i značaj dobijenih rezultata studije se ogleda u tome da rutinska evaluacija neadekvatne hipertrofije i narušene diastolne disfunkcije kao prediktora preživljavanja kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom može dovesti do optimizacije adekvatnog momenta intervencije u smislu hirurške zamjene aortnog zaliska ili transkateterske zamjene aortnog zaliska a samim tim i boljeg kliničkog ishoda i preživljavanja te može dovesti do novih kliničkih istraživanja ranije intervencije kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom.

Да ли је образложен научни значај и/или потенцијална примјена очекиваних резултата?

ДА

НЕ

5.8. План рада и временска динамика

Istraživanje će biti sprovedeno kod hospitalizovanih i ambulantnih pacijenata sa postavljenom dijagnozom aortne stenozе u Univerzitetsko kliničkom centru Republike Srpske u Banjoj Luci u periodu od 1. januara 2023. do 1. januara 2024. godine
Rad na istraživanju će biti podjeljen u tri faze:

- Faza I – prikupljanje podataka
- Faza II- analiza i obrada podataka
- Faza III- izrada doktorske disertacije

Faza I prikupljanje podataka

U toku ove i ujedno i najduže faze, radiće se na identifikaciji i regrutovanju pacijenata za istraživanje. Ako su zadovoljeni svi uključujući kriterijumi pacijentu će biti ponuđeno da učestvuje u studiji uz prethodno detaljno objašnjenje svih aspekata učešća u studiji uz pismeni pristanak pacijenta. Svi neophodni podaci navedeni u merijalima i metodama kao i rezultati mjerenja unosiće se u elektronsku bazu podataka pogodnu za statističku analizu posebno dizajniranu za potrebe studije.

Faza II analiza i obrada podataka

Po završetku prve faze, uneseni podaci iz elektronske baze podataka će se statistički obrađivati upotrebom deskriptivnih i inferencijalnih induktivnih statističkih metoda. Rezultati će biti prezentovani kao srednja vrijednost (mean) sa standardnom devijacijom i središnja vrijednost (medijana) za kontinuirane varijable i kao apsolutni brojevi, odnosno procenti za kategoričke varijable. Normalna raspodjela podataka će biti testirana Kolmogorov-Smirnovim testom. Vrijednosti kontinuiranih varijabli će biti uspoređivane upotrebom analize varijanse-ANOVA testa, dok će poređenje kategoričkih varijabli biti vršena Hi kvadrat testom ili Fisher-exact testom. Statistički značajna razlika procijenjivaće se na minimalnom nivou $p < 0.05$. Analiza preživljavanja (smrtost) analiziraće se Kaplan-Meier metodom procjenjivanja. Razlike između grupa ili nivoa faktora rizika poređiće se upotrebom log-rank testa. Dobijeni rezultati biće prikazani tekstualno, tabelarno i grafički.

Faza III izrada doktorske disertacije

Nakon završetka prve i druge faze istraživanja pristupiće se izradi pisane doktorske disertacije.

Да ли су предложени одговарајући план рада и временска динамика израде дисертације?

ДА

НЕ

5.9. Материјал и методологија рада

Populacija pacijenta, klinički i ehokardiografski podaci

Studija je zamišljena kao prospektivna opservaciona sa periodičnim kontrolama ispitanika. Istraživanje će biti sprovedeno kod svih pacijenata sa aortnom stenozom bilo kojeg stepena koji su hospitalizovan ili došli ambulatorno u Univerzitetski klinički centar Republike Srpske u Banjoj Luci u periodu od 01. januara 2023.godine do 01. januara 2024.g. Da bi se utvrdila veličina uzorka koristio se onlajn dostupni ClinCalc kalkulator. Koristio se kalkulator za jednu grupu pacijenta nasuprot populacije a krajnji ishod kao dihotomna varijabla (mortalitet). Type I error (alpha) uzet je 0.05 a Type II error (beta) 80% ili 0.2. Ubačenom incidencom aortne stenozе od 2%, kalkulator je izračunao da je veličina uzorka koja je potrebna za ovaj tip istraživanja 213 ispitanika sa aortnom stenozom što se vidi iz sledeće formule:

$$N = \frac{p_0 q_0 \left\{ z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \sqrt{\frac{p_1 q_1}{p_0 q_0}} \right\}^2}{(p_1 - p_0)^2}$$
$$q_0 = 1 - p_0$$
$$q_1 = 1 - p_1$$
$$N = \frac{0.06 \cdot 0.94 \left\{ 1.96 + 0.84 \sqrt{\frac{0.12 \cdot 0.88}{0.06 \cdot 0.94}} \right\}^2}{(0.02 - 0.06)^2}$$
$$N = 213$$

gdje je p_0 = incidenca u populaciji, p_1 = incidenca u grupi, N = veličina uzorka, α = vjerovatnoća type I error (uobičajeno 0.05), β = vjerovatnoća type II error (uobičajeno 0.2) z = Z vrijednost za zadane α i β .

Kriterijum za uključivanje u studiju su svi pacijenti sa nativnom aortnom stenozom stariji od 18 godina. Kriterijum za neuključivnje iz studije su pacijenti mlađi od 18 godina, pacijenti sa kongenitalnom aotnom stenozom ili pacijenti nad kojima je izvršena intervencija nad aortnom valvulom bilo zamjena aortnog zaliska, TAVI procedura ili balon aortna valvuloplastika.

Svim tim pacijentima radiće se ehokardiografski skrining a od te kohorte pacijenata, u studiju će se uključiti svi pacijenti sa teškom aortnom stenozom definisanom kao površina aortne valvule (AVA) <1 cm² mjenen jednačinom kontinuiteta ili srednji transvalvularni gradijent > 40 mmHg ili vršna brzina protoka > 4 m/s – „peak gradient“ (26) i biće praćeni barem jednu godinu nakon urađenje ehokardiografije.

Prije početka sprovođenja studije pribaviće se saglasnost Direktora Ustanove i Etičkog komiteta Univerzitetsko kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci.

Biće praćeni sledeći klinički parametri: starost, pol, vrijednost arterijske hiertenzije sa mjerenjem neposredno prije ehokardiografskog pregleda, anamneza arterijske hipertenzije, dijabetes melitusa, periferne vaskuarne bolesti, hronične bolesti pluća, dislipidemije, statusa

pušenja, pozadina ishemijske bolesti srca (CAD), anamneza bubrežne insuficijencije i kongestivne srčane insuficijencije (CHF) klasifikovane prema New York Heart Association (NYHA) funkcionalnoj klasi. LVH će se mjeriti prema American Society of Echokardiography (ASE) konvenciji, a pacijenti će se pratiti minimumu godinu dana. Mortalitet će se pratiti telefonskim putem ukoliko pacijenti ne dođu na redovnu kontrolu a primarni ishod će biti mortalitet svih uzroka dok će sekundarna mjera biti mortalitet kao posljedica kardiovaskularne bolesti.

Svim pacijentima će biti urađen standardni dvo-dimenzionalni ehokardiografski pregled koji uključuje M-mod, kolor Doppler, tkivni doppler (TDI). Anatomske, kolor Doppler, TDI mjere, kalkulacija mase lijeve komore, procjena hipertrofije lijeve komore indeksirane na areu tjelesne površine (BSA) kao i kvantifikacija veličine lijeve pretkomore (volumena lijevog atrija i index volumena lijevog atrija (LAVI) zajedno se preporučenim referentnim vrijednostima koristiće se definicije American Society of Echocardiography (ASE) preporuke (27).

Na osnovu stepena hipertrofije, pacijenti će biti podjeljeni u tri grupe definisane kao:

1. Bez hipertrofije ($<96 \text{ g/m}^2$ za žene i $<116 \text{ g/m}^2$ za muškarce)
2. Blaga do umjerena hipertrofija ($96-121 \text{ g/m}^2$ za žene i $116-148 \text{ g/m}^2$ za muškarce)
3. Teška hipertrofija ($>122 \text{ g/m}^2$ za žene i $>149 \text{ g/m}^2$ za muškarce).

Mjerenje gubitka udarnog rada (stroke work loss) te valvularno - arterijske impedance (Zva) mjeriće se prema unapred utvrđenim formulama (28).

Rana (E talas) brzina transmitalnog pritiska punjenja kao i brzina transmitalnog atrijalnog udara (A talas) mjeriće se u mirovanju. Rana dijastolna brzina lateralnog aspekta mitralnog anulusa (e') mjeriće se također u mirovanju (29). Dijastolna disfunkcija će se klasifikovati prema preporuci American Society of Echocardiography kao:

1. gradus 0, normalna dijastolna funkcija
2. gradus 1, oslabljena relaksacija
3. grade 2, pseudonormalna dijastolna funkcija
4. grade 3, restriktivna dijastolna disfunkcija (30).

Obzirom da se Valsalvin manevar ne izvodi rutinski, e' manji od 10 cm/s i $E>A$ će definisati pseudonormalizaciju da bi se razlikovala od od normalnog pritiska punjenja i normalne dijastolne funkcije. Ejekciona frakcija lijeve komore (LVEF) mjeriće se po Simpson biplane metodom kod pacijenta kod kojih to imidžing dozvoljava kvalitetom slike. Minutni volumen lijeve komore mjeriće se kao proizvod srčane frekvencije i udarnog volumena a srčani index mjeriće se količnikom minutnog volumena i BSA.

Statistička analiza

Svi podaci će biti uneseni u komercijalno dostupan statistički program SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois, 2008). Bazalne karakteristike će se sumirati kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija (mean \pm standard deviation) ili kao procenat učestalost (frequency percentages). Srednje vrijednosti stepena LVH indeksirane na BSA će se mjeriti u svakoj grupi a statistički značajna razlika ($p \leq 0.05$) među njima testiraće se analizom varijanse (ANOVA). Analiza preživljavanja (smrtost) analiziraće se Kaplan-Meier metodom procenjivanja. Razlike između grupa ili nivoa faktora rizika poređiće se upotrebom log-rank testa. Da bi se testirala nezavisnost pojedinih prediktora preživljavanja (smrtnosti), značajne varijable na univarijabilnoj analizi uvrstiće se u multivarijabilnu analizu po logističkom modelu

na stepenast način.

Dobijeni rezultati biće prikazani tekstualno, tabelarno i grafički.

Да ли су предвиђени материјал и методологија рада одговарајући?	ДА	НЕ
5.10. Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад		
Univezitetски клинички центар Републике Српске, Клиника за кардиологију, Одјелjenje интервентне кардиологије. Користиће се екокардиографски апарат Vivid и опремљен неопходним софтвером за ехокардиографска мјерења која су потребна за студију.		
Да ли су предвиђени одговарајуће мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад?	ДА	НЕ
Да ли је планирана сарадња са другим институцијама у земљи и иностранству?	ДА	НЕ
Да ли је тема подобна?	ДА	НЕ

6. ЗАКЉУЧАК

Да ли студент испуњава прописане услове?	ДА	НЕ
Да ли је тема подобна?	ДА	НЕ
Да ли ментор испуњава прописане услове?	ДА	НЕ
Да ли коментор испуњава прописане услове?	ДА	НЕ

Образложење (до 300 ријечи):

Predložena tema „Uticaj hipertofije lijeve komore i dijasolne disfunkcije na preživljavanje kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom“ je aktuelna kako sa naučnog tako i praktičnog aspekta. Hipoteza je jasno definisana a predmeti i ciljevi dobro definisani i usklađeni sa naslovom. Izbor literature je dobar a rezultati će dati naučan i praktičan doprinos.

Na osnovu analize prijave teme doktorske disertacije, biografije i bibliografije kandidata dr Saše Lončara, mišljenja smo da kandidat ispunjava sve uslove neophodne za odobrenje izradu teme doktorske disertacije u skladu sa važećim propisima Zakona o viskom obrazovanju i Statuta Univerziteta u Banjoj Luci.

Mentor Acc.prof. dr sc. med. Duško Vulić, zaposlen na Medicinskom fakultetu Univerziteta u

Banjoj Luci svojim naučno-istraživačkim radom te brojnim naučnim postignućima, zadovoljava uslove za mentorstvo.

Stoga, na osnovu svega navedenog u ovoj prijavi, Komisija daje pozitivnu ocjenu o podobnosti teme, kandidata i mentora za izradu doktorske disertacije pod naslovom „Uticaj hipertofije lijeve komore i dijasolne disfunkcije na preživljavanje kod pacijenata sa teškom aortnom stenozom“, te predlaže da se pokrene postupak izrade doktorske disertacije.

Univ. prof. dr sci. med.
Aleksandar M. Lazarević
Internista - kardiolog

Мјесто и датум:

Београд, 27.12.2023.

Dr Aleksandar Lazarević, redovni profesor, uža naučna oblast interna medicina, Medicinski fakultet Univeziteta u Banjoj Luci

Председник комисије



Dr Milan Nedeljković, redovni profesor, Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu

Члан

Dr Milovn Bojić, redovni profesor, Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu

Члан

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

У прилогу Извјештаја доставити:

1. Одлуку о прихватању пријаве теме докторске дисертације;
2. Одлуку о именовану Комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за изradу докторске дисертације;
3. Доказе о подобности чланова комисије (радови и пратећи докази из члана 12. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 31. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године); и
4. Доказе о подобности ментора/коментора (радови и пратећи докази из члана 11. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 30. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године).