

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
ФАКУЛТЕТ:



## ИЗВЈЕШТАЈ

*о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске тезе*

### ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Na osnovu člana 149. Zakona o visokom obrazovanju (Službeni glasnik Republike Srpske“, broj:73/10, 104/11, 84/12 i 108/13), člana 54. Statuta Univerziteta u Banjoj Luci i člana 18. Statuta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, Nastavno-naučno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, na sjednici održanoj 12.05.2014 godine donijelo je odluku o imenovanju Komisije za ocjenu podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske teze u sastavu:

1. Dr Damir Dodig redovni profesor, uža naučna oblast Nuklearna medicina, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, predsjednik;
2. Dr Aleksandar Lazarević, redovni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član;
3. Dr Duško Vulić, vanredni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član.

Састав Комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назив уже научне области за коју је изабран у звање, назив универзитета и факултета у којем је члан комисије стално запослен.

### 1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ, НАУЧНА И СТРУЧНА ДЈЕЛАТНОСТ КАНДИДАТА

Selma Čaluk рођена је 22. Јануара 1978. год. у Грачањци, БиН. Основну школу и Опћу гимназију завршила је такође у Грачањци. На Медицинском факултету Универзитета у Тузли, БиН дипломирала је 2003. год. са просјеком оцјена 8,3. Носилац је признања Сребрна плакета Универзитета у Тузли. Приправнички стаж завршила је у Универзитетском клиничком

centru Tuzla. Od 2006. god. radi na Klinici za radiologiju i nuklearnu medicinu Univerzitetskog kliničkog centra Tuzla. Učestvovala je u izradi više radova koji su objavljeni u stručnim časopisima, na stručnim kongresima nuklearne medicine i kardiologije, te stručnim sastancima ljekara nuklearne medicine. Učestvovala je na tri NACIONALNA TRENING KURSA NUKLEARNE MEDICINE: Banja Luka, BiH 2007. god., Sarajevo, BiH 2008. god. i Opatija, Republika Hrvatska 2011. god. Uporedo sa specijalizacijom iz nuklearne medicine završila je i edukaciju iz oblasti ultrazvuka vrata i vratnih organa u Kliničko-bolničkom centru Rebro i Sveučilištu u Zagrebu, Republika Hrvatska. Specijalistički ispit iz nuklearne medicine položila je 2011. god. U Zagrebu, Republika Hrvatska, završila je Poslijediplomski studij iz nuklearne medicine i odbranila rad pod nazivom " SINDROM NETIREOIDNE BOLESTI U PACIJENATA PODVRGNUTIH HIRURŠKOJ REVASKULARIZACIJI MIOKARDA". U svakodnevnom radu bavi se neinvazivnim i invazivnim (FNAB punkcije) dijagnostičkim procedurama u nuklearnoj medicini i tireoidologiji, ultrazvukom štitnjače, ultrazvukom vratnih organa, nuklearno-medicinskom dijagnostikom – radom na gama-kameri, kliničkim praćenjem i liječenjem pacijenata s bolestima štitnjače. Stalna je članica Konzilija za tretman bolesti štitnjače Univerzitetskog kliničkog centra Tuzla. Aktivno govori engleski jezik. Udata je majka troje djece. Bibliografija:

1. J. ČALUK, I.TERZIĆ, S. ČALUK, R. AJANOVIĆ: SUSPECTED CLOPIDOGREL RESISTANCE IN PATIENT WITH RECURRENT CORONARY STENT THROMBOSIS. Acta Med Sal 2010; 39 (1): 39-42.
2. J. Čaluk, F. Baraković, I. Terzić, S. Čaluk, A. Delić, R. Hajrić, M. Nurkić, M. Bajrić, E. Jahić: UTICAJ IMPLANTACIJE STENTA NA FUNKCIJU LIJEVOG VENTRIKULA U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA; Acta Med Sal 2008; 37(1):40-46.
3. Jasmin Caluk, Enes Osmanovic, Fahir Barakovic, Zumreta Kusljugic, Ibrahim Terzic, Selma Caluk, Amela Sofic, DIRECT CORONARY STENTING IN REDUCING RADIATION AND RADIOCONTRAST CONSUMPTION. Radiol Oncol 2010; 44(3): 153-157.
4. A.J. Čičkušić, M. Malohodžić, B. Izić, M. Sulejmanović, S. Čaluk, D. Omerbegović: The Assessment of Viable Myocardium in Patients With Dilated Cardiomyopathy With 99m Tc MIBI SPECT During Nitrate Administration. Poster. SIMPOZIJUM O HIBRIDNOM IMIDŽNGU I MOLEKULARNOJ

TERAPIJI SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM, Novi Sad, 3-5.4.2014. Onkološki institut Vojvodine u Sremskoj Kamenici, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu i Udruženje nuklearne medicine Srbije.

5. Čaluk J., Terzić I., Ajanović R., Čaluk S., Delić A., Osmanović E., Porović E. NETWORK FOR INTERVENTIONAL TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN BOSNIA-HERZEGOVINA – A PROJECT OF VITAL NATIONAL INTEREST. Book of Abstracts-5th Congress of Cardiologists and Angiologists of Bosnia and Herzegovina, Sarajevo, BiH 2010: 108.
6. Jasmin Čaluk, Selma Čaluk. Role of Transesophageal echocardiography in Mitral Valve Repair. Joint session of Turkish Cardiology Society and Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, 27th National Cardiology Congress of Turkish Cardiology Society, Istanbul, October 27 – 30, 2011.
7. Čaluk J., Čaluk S., Terzić I., Nurkić M., Hajrić R: Selektivna koronarna angiografija: indikacije – Medicinar 2007; 7/8, 1-9.
8. Selma Čaluk. Sindrom netireoidne bolesti u pacijenata podvrgnutih kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda. Magistarski rad, mentor Prof. dr. sci. med. Damir Dodig, Sveučilište u Zagrebu, KBC Rebro, Zagreb, R. Hrvatska.

a) Навести неопходне биографске податке: школовање, успјех у току школовања, кретање у служби, резултати научно-истраживачког или стручног рада, јавна признања, друштвене активности и познавање страних језика;

б) У прилогу биографије доставити списак објављених научних радова.

## 2. ЗНАЧАЈ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

### Značaj istraživanja

Predložena tema doktorske disertacije **UTICAJ PERKUTANE KORONARNE INTERVENCIJE I KARDIOHIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA NA POJAVU SINDROMA NETIREOIDNE BOLESTI** je od izuzetnog značaja ne samo iz oblasti tireoidologije nego i kardiologije i kardiokirurgije zajedno kod pacijenata koji su tretirani hirurškom revaskularizacijom miokarda (CABG, od engl. coronary artery bypass grafting) i perkutanim koronarnim intervencijama (PCI, od engl. percutaneous

coronary intervention). Sindrom netireoidne bolesti je promjena serumskih koncentracija hormona štitnjače koji prati mnoga patološka stanja i bolesti u organizmu a nije izazvana samom bolešću štitnjače. Karakteriziraju ga serumske promjene: niska razina trijodtironina (T3) i visoka razina reverznog T3 (rT3), s normalnom ili niskom razinom tiroksina (T4) i normalnom, nisko normalnom ili sniženom razinom tireostimulirajućeg hormona (TSH). Pojava sindroma netireoidne bolesti (NTIS, od engl. non-thyroid illness syndrome) je česta kod pacijenata u intenzivnoj njezi kardiohirurškog odjeljenja i predstavlja nerijetko problem u terapijskom smislu za doktore anesteziologe i kardiologe. NTIS je, između ostalog, na neki način i indikator intenziteta fizičkog i/ili psihofizičkog stresa za pacijente podvrgnute velikim operativnim zahvatima i/ili pogođene teškim oboljenjem. Sam rad bi omogućio komparativnu analizu pojave NTIS u pacijenata podvrgnutih CABG i u pacijenata tretiranih sa PCI. Očekuje se da bi perkutane koronarne intervencije kao metoda revaskularizacije miokarda trebale biti manje stresne za pacijente, te time i manje povezane s pojavom NTIS. Time bi se u još jednom segmentu potvrdila prednost sprovođenja PCI nad CABG i manja agresivnost PCI procedura. Također je značajno što će se svi pacijenti sa nastalim NTIS pratiti do 14 dana nakon tretmana (CABG ili PCI). Time će se bar djelimično moći potvrditi da neuvodenje supstitucijske terapije pacijentima sa NTIS ne pogoršava njihovo stanje i da prirodni tok ovog stanja ide prema normalizaciji hormona štitnjače u krvi i bez nadomjesne terapije.

#### **Pregled istraživanja**

Sindrom netireoidne bolesti (NTIS), opisuje stanje koje karakteriziraju serumske promjene: niska razina trijodtironina (T3) i visoka razina reverznog T3 (rT3), s normalnom ili niskom razinom tiroksina (T4) i normalnom, nisko normalnom ili sniženom razinom tireostimulirajućeg hormona (TSH). NTIS se vida u prolongiranom gladovanju, sepsi, infarktu miokarda, kardijalnim i nekardijalnim operacijama, akutnom plućnom distresu, transplantaciji koštane srži, traumi, opeklinama, šoku različitog uzroka i drugim teškim bolestima. Najviše saznanja u vezi s NTIS kod operacija na srcu stečeno je istraživanjima NTIS pri hirurškoj revaskularizaciji miokarda (CABG). Hirurška revaskularizacija miokarda znatan je psihofizički stres za pacijenta i može prouzročiti pojavu NTIS u značajnoj većini ako ne i svih pacijenata podvrgnutih CABG. Inače, kardiohirurška

revaskularizacija izvodi se dvjema osnovnim tehnikama, sa ili bez upotrebe vantjelesnog krvotoka. Operacije bez upotrebe vantjelesnog krvotoka (na kucajućem srcu) imaju prednosti jer smanjuje potrebu za transfuzijom krvi, kraće je vrijeme mehaničke ventilacije, manje oslobađanje srčanih enzima, a za pacijente starije životne dobi rizik postoperativnih komplikacija je manji. U istraživanje se planira uključiti pacijente operirane objema hirurškim tehnikama u približno jednakom omjeru. Većina ranijih studija pratila je NTIS kroz intraoperativni i sasvim rani postoperativni period (do 6-tog postoperativnog dana). U ovom istraživanju planira se produžiti vrijeme opservacije pacijenata na 14 dana da se utvrdi eventualna reverzibilnost NTIS koju ranije studije kod akutnih bolesti potvrđuju. S druge strane, danas se sve više pacijenata u sklopu tretmana koronarne bolesti podvrgava perkutanim koronarnim intervencijama s implantacijom koronarnih stantova i trend u razvijenom svijetu i zemljama u tranziciji je da ove procedure već dominiraju nad hirurškom metodom revaskularizacije miokarda. PCI je danas široko prihvaćena kao važan modus koronarne revaskularizacije, sa godišnje preko pola miliona procedura izvedenih samo u SAD. Perkutane koronarne intervencije su manje agresivne za pacijenta, izvode se u lokalnoj anesteziji, klinički oporavak je znatno brži i pacijenti se ranije otpuštaju na kućno liječenje i vraćaju na posao. Kao ilustracija značajno manje agresivnosti procedure i značajno manjeg sveukupnog inzulta na organizam može poslužiti i mjerenje TSH, FT3 i FT4 u cilju detekcije učestalosti NTIS, jednog od sindroma koji je posljedica teške traume pacijenata. Pretpostavlja se da će se NTIS značajno često javljati u pacijenata podvrgnutih kardiohirurškim operativnim zahvatima, koji se smatraju velikim operacijama, ali da će tretman ovakvih pacijenata perkutanim koronarnim intervencijama rezultirati znatno nižom učestalošću NTIS.

Operacija djeluje kao stres preko imunološkog i neuroendokrinog odgovora pojačanim lučenjem kateholamina, glukokortikoida i citokina koji djeluju na više razina izazivajući pojavu NTIS. Inhibicijom periferne konverzije T4 u T3 (smanjena aktivnost 5'-mono-dejodinaze) snižava se razina serumskog T3 i FT3. Također porast serumskog FT4 je fenomen koji se ne može ne primjetiti a u svojoj studiji Affandi i sar. navode da je uzrok tome djelovanje serumskih proteaza koje cijepaju TBG i dovode do značajnog porasta FT4. Razina serumskog TSH unutar fizioloških granica usprkos niskom FT3, mora se smatrati abnormalnom jer demonstrira nemogućnost normalne regulacije hormonskih koncentracija mehanizmom negativne povratne sprege. Pretpostavlja se da mehanizmi koji dovode do NTIS djeluju na više razina istovremeno te blokiraju 5'-mono-dejodinazu,

mjenjaju hipotalamo-hipofiznu osovinu održavajući TSH u fiziološkom rasponu ili ga suprimiraju, na nivou štitnjače smanjuju sintezu TH jer inhibiraju ekspresiju gena za TPO i Tg a moguć je i utjecaj na transportne bjelančevine i receptore za TH.

Bazirano na pretpostavci da NTIS povezan s CABG može pogoršati srčanu funkciju postoperativno, T3 se uvodio u zbrinjavanje kardiohirurških pacijenata, ali su rezultati većine autora opovrgli korist supstitucijske terapije. Ipak, dosadašnje studije većinom su bile kratkoročne i da bi se razjasnilo koji pacijenti će zapravo imati dobiti od uvođenja supstitucijske terapije, a koji neće, potrebne su velike i dugoročne prospektivne studije.

#### **Radna hipoteza sa ciljem istraživanja**

Radna hipoteza

1. NTIS se ne javlja u značajnog broja pacijenata nakon perkutane revaskularizacije miokarda
2. NTIS se javlja u značajnog broja pacijenata nakon kardiohirurške revaskularizacije miokarda.
3. NTIS je značajno češći nakon kardiohirurške revaskularizacije miokarda nego nakon perkutanih koronarnih intervencija
4. U pacijenata u kojih se javi, NTIS je u značajnoj većini slučajeva u cijelosti revertiran 14. dana nakon operacije/intervencije.

S obzirom na radnu hipotezu ciljevi istraživanja su:

1. Utvrditi učestalost sindroma netireoidne bolesti u pacijenata podvrgnutih perkutanoj revaskularizaciji miokarda.
2. Utvrditi učestalost sindroma netireoidne bolesti u pacijenata podvrgnutih kardiohirurškoj revaskularizaciji miokarda.
3. Uporediti učestalost sindroma netireoidne bolesti nakon kardiohirurške revaskularizacije miokarda s onom nakon perkutanih koronarnih intervencija
4. U pacijenata s utvrđenim sindromom netireoidne bolesti utvrditi pomoću vrijednosti slobodnih frakcija trijodtironina, tiroksina i tireostimulirajućeg hormona u serumu da li do 14. postoperativnog/postproceduralnog dana dolazi do potpunog oporavka od sindroma netireoidne bolesti.

### Materijal i metod rada

Planira se sprovesti istraživanje na oko 140 pacijenata: oko 70 pacijenata podvrgnutih kardiohirurškoj revaskularizaciji miokarda i oko 70 pacijenata podvrgnutih perkutanim koronarnim intervencijama. Da bi se stekla objektivna slika stanja, grupe će biti ujednačene po dobi, spolu i kompleksnosti koronarne bolesti (jednožilna, dvožilna, odnosno trožilna koronarna bolest), te faktorima rizika za razvoj koronarne bolesti. Svim pacijentima uzet će se uzorci krvi i analizirati na koncentracije TSH, FT3 i FT4, i to na dan prijema (prije zahvata), 12 sati nakon zahvata i 14 dana nakon zahvata. Uzorci krvi uzet će se venepunkcijom (5 ml) pri prijemu u bolnicu, 12 sati nakon hirurškog postupka ili perkutane intervencije, a potom i 14 dana nakon operacije ili perkutane intervencije. Svaki uzorak krvi bit će pohranjen na 4° C do centrifugiranja. U roku od 6 sati učinit će se centrifugiranje krvi, brzinom 4000 obrtaja u minuti, ukupno 15 minuta. Sukcijom odvojen serum će se zamrznuti na -20°C do dana sprovođenja analize. Koncentracije slobodnog-trijodtironina (FT3), slobodnog tiroksina (FT4) i tireostimulirajućeg hormona (TSH) mjerit će se na svakom uzorku. Sve kemijske analize za TSH, FT3 i FT4 bit će rađene radioimunološkom metodom RIA od IMMUNOTECH proizvođača, na Wizard 1470 Automatic Gamma Counter. Referentne vrijednosti su: FT3 od 3,4 do 8,5 pmol/l, FT4 od 10 do 25 pmol/l, TSH su 0.3 do 4.0 mIU/ml. Osim određivanja tireoidnih pokazatelja, analizirat će se dob i spol pacijenata, nikotinizam, hipertenzija, hiperlipoproteinemia (HLP), diabetes mellitus (DM) i ejskciona frakcija lijevog ventrikula. Statistička obrada će se sprovesti aplikacijskim software-om Statistical Package for Social Sciences for Windows (version 20.0 SPSS Inc., Chicago, IL, USA). U okviru deskriptivne statistike kvalitativne varijable će biti prikazane kao frekvencije ili postoci. Kvantitativne varijable će biti prikazane kao aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom ili medijanom s interkvartilnim rasponima, ovisno o distribuciji podataka. Za testiranje hipoteze između dvije nezavisne grupe (PCI i CABG) bit će upotrijebljen T-test i Mann-Whitney-test ovisno o distribuciji, a za ponavljana mjerenja s jednim faktorom primijenit će se ANOVA za ponavljana mjerenja (engl. Repeated-measures ANOVA) ili alternativni neparametrijski Friedmanov test. Za analizu kategorijalnih varijabli, odnos prediktora i kvalitativnih mjera ishoda (ovisna varijabla – NTIS) bit će iskazan hi-kvadrat testom nezavisnosti (2 x 2 ili 2 x k). Za statističku značajnost vrijednosti "p" odabrana je uobičajena razina značajnosti "p < 0,05".

### Naučni doprinos istraživanja

Prema danas dostupnim istraživanjima, NTIS se javlja u značajnog broja pacijenata podvrgnutih kardiohirurškoj revaskularizaciji miokarda. Kardiohirurška revaskularizacija miokarda je kao veliki operativni zahvat logičan okidač pojave NTIS, jer je značajan psihofizički stres za pacijenta i moguće su komplikacije različitog opsega i učestalosti. S druge strane, perukadne koronarne intervencije su današnjim tehničko-tehnološkim napretkom u interventnoj kardiologiji dovedene do tipa procedure znatno nižeg rizika, a također i znatno nižeg nivoa stresa za pacijenta, kako fizičkog, tako i psihičkog. Postproceduralni tok je jednostavniji i brži, komplikacije su znatno rjeđe. U skladu s tim, naučni doprinos istraživanja kroz demonstraciju rjeđe pojave NTIS-a u pacijenata podvrgnutih perkutanom koronarnim intervencijama bio bi još jedan argument da se sve više pacijenata uputi na interventnu, umjesto na hiruršku revaskularizaciju miokarda. Značajno češća pojava NTIS u operiranih pacijenata indikator je i prijetecćeg metaboličkog sloma u izrazito teških bolesnika, a što vodi dužem i kompleksnijem postoperativnom oporavku, dužem boravku u bolnici, razvoju komplikacija, a prediktivni je faktori i za mogućeci letalni ishod. Izostanak pojave NTIS-a je u velikom broju slučajeva naznaka povoljnog postoperativnog, odnosno postproceduralnog toka i manje učestalosti komplikacija, a time i potencijalno povoljnijih procedura za pacijente. Izostanak NTIS-a u i nakon PCI ilustracija je i značano manje agresivnosti ovih procedura u odnosu na kardiohiruršku revaskularizaciju miokarda.

- a) Значај истраживања;
- б) Преглед истраживања;
- в) Радна хипотеза са циљем истраживања;
- г) Материјал и метод рада;
- д) Научни допринос истраживања.



### 3. ОЦЈЕНА И ПРИЈЕДЛОГ

Na temelju pregleda dostavljene dokumentacije kandidata, biografije i bibliografije, zaključeno je da je kandidat mr. med. Dr Selma Čaluk ispunjava sve zahtjeve za predmet doktorske disertacije, u skladu sa važećim propisima Univerziteta i Statutom Univerziteta u Banjoj Luci.

Predložena tema je profesionalno stručno aktuelna i zanimljiva sa naučnog stanovišta a posebno u pogledu mogućnosti za kliničku primjenu u svakodnevnom radu. Precizno je pojašnjena problematika istraživanja i dileme koje danas postoje u vezi s hirurškom revaskularizacijom miokarda i sindromom netireoidne bolesti, te upitne povezanosti ovog sindroma s perkutanim koronarnim intervencijama.

Pregled istraživanja ilustrira mali broj naučnih radova koji se bave ovom temom i kontekstualizira ovo istraživanje među drugima koja su se bavila sindromom netireoidne bolesti i hirurškom revaskularizacijom miokarda. Pregledom stručne i naučne literature nisu nađeni radovi na temu povezanosti NTS sa perkutanim koronarnim intervencijama. Doprinos rada struci ogleđa se u činjenici da je sindrom netireoidne bolesti relativno čest pratilac hirurške revaskularizacije miokarda i da specifična terapija u ovakvim stanjima predstavlja uzrok neusaglašenih stavova, a mogući izostanak NTIS nakon PCI procedura ilustrira njihovu znatno manju agresivnost u odnosu na CABG i time manji psihofizički stres za pacijenta.

Kandidat mr. med. Selma Čaluk, specijalistica nuklearne medicine, nakon opsežnog i detaljnog pregleda literature jasno definiše probleme i ciljeve naučnog istraživanja i uspješno vlada dizajnom istraživanja i izborom metodologije naučnoistraživačkog rada gdje je jasno navedena veličina i raspored, te osnovne osobine uzorka. Precizno su pojašnjene metode analize uzorka, a detaljno je isplanirana i izložena i statistička obrada u sklopu istraživanja.

Komisija smatra da postoje odgovarajući stručni uslovi da kandidatkinja može uspješno realizovati sve postavljene zahtjeve koji se odnose na izradu doktorske teze i dobiti pouzdane i značajne rezultate.

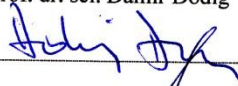
Na osnovu svega navedenog, Komisija za ocjenu podobnosti kandidata i teme doktorske teze, ocjenjuje da je predložena tema stručno aktuelna i da kandidat Mr med. Selma Čaluk

ispunjava sve uslove za prijavu doktorske teze pod naslovom **UTICAJ PERKUTANE KORONARNE INTERVENCIJE I KARDIOHIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA NA POJAVU SINDROMA NETIREOIDNE BOLESTI.**

- a) Кратка оцјена о научним и стручним квалификацијама кандидата тј. о његовим способностима да приступи изради дисертације;
- б) Научна или практична оправданост предложених истраживања и резултати који се могу очекивати;
- в) Мишљење о предложеној методи истраживања;
- г) Уколико комисија сматра да кандидат не посједује одговарајуће научно и стручне квалификације, да неке претпоставке кандидата у вези пријављене дисертације нису тачне или је предложен метод рада неадекватан, исти треба детаљно образложити.
- д) Приједлог са образложеном оцјеном о подобности теме и кандидата (Обавезно написати оцјену да ли су тема и кандидат подобни или не)

**ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ**

1. Prof. dr. sci. Damir Dodig



2. Prof. dr. sci. Aleksandar Lazarević



3. Prof. dr. sci. Duško Vulić

