

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
др Дуње Михајловић

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовао комисију 10.02.2015. Наставно-научно веће Медицинског факултета Нови Сад, Универзитет у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. Проф. др Весна Бумбаширевић, редовни професор Медицинског факултета у Београду, ужа научна област Хирургија (Анестезиологија са реаниматологијом), запослена у Клиничком центру Србије, датум избора у звање 26.2.2014.</p> <p>2. Проф. др Весна Туркулов, ванредни професор Медицинског факултета у Новом Саду, ужа научна област- Инфективне болести, запослена у Клиничком центру Војводине, датум избора у звање 20.9.2010.</p> <p>3. Проф. др Горана Митић, ванредни професор Медицинског факултета у Новом Саду, ужа научна област- Патолошка физиологија, запослена у Клиничком центру Војводине, датум избора у звање 25.9.2013.</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Дуња, Миодраг, Михајловић (рођ. Караџић)</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 3.6.1984. Врбас, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, смер опште медицине, доктор медицине 2009. године.</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2009.година-Докторске академске студије клиничке медицине</p>

5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:
6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:
III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ: ДИЈАГНОСТИЧКИ И ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ МАРКЕРА ДИСФУНКЦИЈЕ ЕНДОТЕЛА И ПОРЕМЕЋАЈА МЕХАНИЗМА ХЕМОСТАЗЕ У СЕПСИ
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ: Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.
Докторска дисертација је прегледно написана на 205 страна. Садржи све неопходне делове научног рада, уобличене у осам поглавља (увод, циљеве рада, материјал и методе, резултате, дискусију, закључке, литературу и прилоге). Приказано је 32 табеле, 44 графикона и 3 слике. У литератури је цитирано 190 библиографских јединица.
V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Наслов рада је јасно формулисан, разумљив и у складу са садржајем дисертације.
Увод прегледно указује на проблематику сепсе- њену дефиницију, епидемиологију, патофизиологију, са освртом на значај поремећаја механизма хемостазе и ендотелне активације у сепси. Посебно је истакнут значај сложене интеракције процеса системске инфламације и активације коагулације у сепси. Истакнути су трендови у дијагностици и процени тежине клиничке слике код болесника са сепсом, као и потенцијални дијагностички значај показатеља поремећаја механизма хемостазе и ендотелне дисфункције у сепси. Препознавање предиктивних фактора је врло значајно приликом лечења критично оболелог пацијента са знацима системске инфламације, односно сепсе, те се наглашава значајност превенције настанка септичког шока и следствене мултиорганске инсуфицијенције која може довести до леталног исхода. Комисија сматра да се у уводном делу пружа задовољавајући приказ чињеница о потенцијалном значају ендотелне активације и активације процеса коагулације у дијагностици и предикцији код болесника са сепсом.
Циљеви истраживања су прецизно формулисани и омогућују доношење конкретних закључака. Први циљ се односи на одређивање концентрације маркера ендотелне активације и активације коагулације код оболелих од сепсе и код здравих испитаника. Други циљ се односи на испитивање могућности употребе маркера ендотелне дисфункције и показатеља поремећаја механизма хемостазе за постављање дијагнозе сепсе и предикцију појаве компликација. Трећи циљ је био испитивање могућности употребе маркера ендотелне дисфункције и показатеља поремећаја механизма хемостазе за процену исхода код оболелих од сепсе.
Хипотезе су јасно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања. Комисија је мишљења да су циљеви истраживања и хипотезе јасно и прецизно формулисани.
Материјал и методе рада одговарају принципима методологије научноистраживачког рада у клиничкој медицини. На јасан начин, корак по корак, објашњен је начин формирања узорка са јасним, недвосмисленим критеријумима за

укључивање, неукључивање и искључивање из студије са наглашавањем да је студија изведена аналитичком методом у форми студије пресека. Конкретно су наведени параметри, односно карактеристике испитаника који су битни за истраживање. На јасан начин су издвојени потенцијални дијагностички и прогностички фактори који су истраживани. До варијабли, односно параметара се дошло стандардним методама мерења које се користе и које су прихваћене- мерење биохемијских параметара, виталних параметара итд. Јасно је наведен начин статистичке обраде података. Мишљење комисије је да су изабране методе примерене, одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање актуелних научних резултата. Примењене методе статистичке обраде података су адекватне. Резултати су приказани у форми табела, графикана и слика, изнесени логичким редоследом уз тумачење сваког изнесеног резултата.

Резултати су приказани систематично јасно су интерпретирани и обрађени.

Дискусија је приказана прегледно и детаљно. Стил писања је прецизан и разумљив, а тумачење резултата је логично. Кандидат критички анализира резултате и пореди их са резултатима других аутора из актуелне литературе. Наглашена је потенцијална примена добијених резултата у лечењу болесника са сепсом што даје посебан значај овој студији. Комисија сматра да је дискусија исцрпна и указује на познавање проучаване проблематике уз критички осврт на актуелну литературу.

Закључци су логично изведени из резултата истраживања, прегледно изнети и произилазе из добро постављених циљева и примене адекватне методологије. Литература која је коришћена је свеобухватна, исцрпна и обухвата 190 библиографских јединица релевантних за испитивану тематику. Литературни подаци су наведени по Ванкуверским правилима на прописан начин. Литературни наводи су актуелни, адекватно одабрани за поређење са резултатима актуелног истраживања.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Mihajlovic D, Lendak D, Brkic S, Draskovic B, Mitic G, Novakov Mikic A, Cebovic T. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvascular research.* 2014; 93: 92-97. **M21**

2. Mihajlovic D, Lendak D, Draskovic B, Novakov Mikic A, Mitic G, Cebovic T, Brkic S. Thrombomodulin is a Strong Predictor of Multiorgan Dysfunction Syndrome in Patients With Sepsis *CLIN APPL THROMB*

3. Mihajlovic D, Lendak D, Mitic G, Cebovic T, Draskovic B, Novakov Mikic A, Brkic S. Prognostic value of hemostasis-related parameters for prediction of organ dysfunction and mortality in sepsis. Turk J Med Sci. 2015; 45: 93-98. doi:10.3906/sag-1309-64. **M23**

4. Mihajlovic D, Draskovic B, Brkic S, Mitic G, Lendak D. Endothelial dysfunction and interaction between inflammation and coagulation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Health Med. 2012; 6 (4): 1309-14. **M24 Sci-e**

5. Mihajlovic D, Brkic S, Draskovic B, Lendak D, Novakov Mikic A, Cebovic T, Jurisic D, Mitic G. Significance of hemostasis-related parameters as predictors of multiple organ failure in sepsis. Thrombosis research- Abstracts of the 23rd Biennial International Congress on Thrombosis-MLTD Congress 2014, 14-17 May Valencia, Spain. 2014: 133S-S35-S123. **M22 (Meeting abstract)**

VII ZAKЉUČCI OДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

- Вредности биолошких маркера ендотелне активације и активације коагулације су статистички значајно повишене код оболелих од сепсе у односу на њихове вредности у здравој популацији, док су вредности природних инхибитора коагулације статистички значајно снижене код оболелих од сепсе у односу на њихове вредности у здравој популацији.
- Вредности АРТТ-а, РТ-а, D-dimera, фибриногена, природних инхибитора коагулације и маркера ендотелне активације (ендокан i vWF антигена и активности) имају значајан и веома висок дијагностички потенцијал.
- Вредности биомаркера ендотелне дисфункције и показатеља поремећаја хемостазног механизма су значајни предиктори компликација код болесника са сепсом.
- Показатељи функције механизма хемостазе и активације ендотела (АРТТ, РТ, D-dimer, број тромбоцита, вредности природних инхибитора коагулације, тромбомодулина, ендокана и ЕТР-а) су једнако валидни у иницијалној процени тока клиничке слике сепсе као и предиктивни АРАСНЕ II i SOFA скорови.

- Показатељи ендотелне активације и активације механизма коагулације као што су концентрација тромбомодулина, D-dimer, ЕТР -а и РС су добри предиктори настанка MODS-а у првих 48 часова у току сепсе.
- Показатељи механизма хемостазе и активације ендотела -ендокан, РТ,АРТТ, концентрација фибриногена, природних инхибитора коагулације и вредности ЕТР-а су значајни у предикцији морталитета код болесника са сепсом.
- Уколико би показатељи активације ендотела и механизма хемостазе били инкорпорирани у одређени систем скоровања у циљу процене тежине болести у смислу исхода код болесника са сепсом, то би могло донети допринос бољој класификацији болесника, те примени правовремене и адекватне терапије у циљу постизања позитивног исхода код болесника са сепсом.
- Приликом интерпретације показатеља инфламације и коагулације неопходно је стећи увид у целокупну слику про- и антикоагулантних дешавања која се одвијају током сепсе, односно адекватно проценити правац тока дисбаланса механизма хемостазе да би се евентуалним терапијским мерама могао постићи позитиван учинак.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Резултати истраживања су приказани прегледно и систематично. Приказане табеле, графикони и слике су информативни. Добијени резултати су јасно тумачени на основу најновијих доступних научних сазнања, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

Према мишљењу Комисије, докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Докторска дисертација садржи све битне елементе оригиналног научно-истраживачког рада.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Докторска дисертација по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља оригинални допринос медицинској научној мисли у сагледавању проблематике критично оболелих пацијената са сепсом. Према расположивим подацима, ово је једно од првих истраживања у нашој земљи које се бави проблемом значаја ендотелне активације и поремећаја

<p>механизма хемостаза у сепси. Као што је и предложено у докторској дисертацији, препознавање фактора који имају дијагностички и предиктивни значај у циљу препознавања и ране идентификације сепсе и чинилаца који доводе до развоја септичког шока и следствене мултиорганске дисфункције у раној фази лечења тешко оболелих би могло да има значајан утицај на раније започињање адекватних терапијских мера и постизање повољнијег исхода лечења.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p>Комисија није уочила веће недостатке који би битно умањили вредност докторске дисертације.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ:</p> <p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p> <p>На основу позитивних вредновања појединих делова, као и укупне позитивне оцене докторске дисертације, Комисија за оцену докторске дисертације предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду, да се докторска дисертација кандидата асист. др Дуње Михајловић, под насловом: „ ДИЈАГНОСТИЧКИ И ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ МАРКЕРА ДИСФУНКЦИЈЕ ЕНДОТЕЛА И ПОРЕМЕЋАЈА МЕХАНИЗМА ХЕМОСТАЗЕ У СЕПСИ “ прихвати, а кандидату омогући спровођење поступка јавне одбране.</p> <p><u>-да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни односно измени) или - да се докторска дисертација одбија

датум:

16.2.2014.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Весна Бумбаширевић, председник Комисије

Проф. др Горана Митић, члан

Проф. др Весна Туркулов, члан

НАПОМЕНА: 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 разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА

(два извештаја са оригиналним потписима)

КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ

У PDF формату на ЦД-у

НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату