

## МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТА

**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**  
**-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена**

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовao комисију Одлуком од 17.11.2015, Наставно-научног већа Медицинског факултета 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>Проф. др Игор Митић, редовни професор за ужу научну област Интерна медицина (Нефрологија и клиничка имунологија) Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, изабран у звање 24.12.2011, Клинички центар Војводине, Клиника за нефрологију и имунологију</p> <p>Проф. др Сенад Прашовић, редовни професор, за ужу научну област Патологија (епизоотологија) Ветеринарског факултета Универзитета у Сарајеву, изабран у звање 09.02.2011</p> <p>Проф. др Милица Матавуљ, редовни професор за ужу научну област Хистологија и ембриологија Природно-математичког факултета Универзитета у Новом Саду, изабрана у звање 28.02.2000</p>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Срђан Душан Живојинов</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 06.01.1974 Инђија, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p>Медицински факултет Нови Сад, са дипломских академских студија прешао на докторске студије</p>

<p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2007, Докторске академске студије</p>
<p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:</p>
<p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:</p>
<p><b>III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p> <p><b>РАЗВОЈ АНИМАЛНОГ МОДЕЛА НЕФРОТОКСИЧНЕ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИЈАЛНЕ ЛЕЗИЈЕ</b></p>
<p><b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p> <p>Докторска дисертација је конципирана са циљем да се експерименталним путем испита утицај екстракта биљке Аристолохија цлематитис на тубулоинтерстицијални систем експерименталних животиња, НМРИ соја лабораторијских мишева. Потом да се испита разлика између испитних група и контролне групе. Формиране су 3 испитне групе које се примале 1%, 2% и 4% инфуз као и контролна група. У свакој групи је било 20 јединки. Потом је урађена патохистолошка анализа бубрега и анализа лабораторијских параметара. Мерена је диуреза, анализирани су биохемијски параметри крви (глукоза, уреа, креатинин, мокраћна киселина, укупни и директни билирубини, протеини, натријум, калијум), анализирани су параметри комплетне крвне слике (ККС) и урађен комплетни преглед урина. Рад је написан на 108 странице, подељен у 8 поглавља, са 18 слика и резултати су приказани у 40 табела и 10 графикона. У раду је наведен 161 литературни навод.</p>
<p><b>V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p> <p>Увод је написан на 31 страну, где су приказане основне карактеристике грађе и функције бубрега, односно тубулоинтерстицијума и гломерула. Наведена је основна патологија тубула и интерстицијума, са освртом на хронични тубулоинтерстицијски нефритис, кинеску биљну нефропатију и Балканску ендемску нефропатију. Потом је разматрана хистологија бубрега и сама биљка Аристолохија цлематитис. Циљеви и хипотезе су јасно и прецизно дефинисани. Материјал и методе су адекватно наведене. Дат је начин на који је спреман инфуз, формиране испитне групе, приказан метаболички кавез за прикупљање урина, наведени параметри који су праћени у прегледу урина, дефинисани биохемијски параметри који су праћени, као и анализа комплетне крвне слике. Дефинисан је начин припреме патохистолошких препарата. Резултати су исцрпни, приказани табеларно и графички како би били прегледни. Резултати су подељени у 6 делова. Урађена је патохистолошка анализа, макроскопски преглед при обдукцији, анализа диурезе, анализа наведених</p>

биохемијских параметара, комплетне крвне слике и анализа урина. Резултати патохистолошке анализе су јасно наведени и приказани бројним сликама. Резултати свих наведених биохемисјких параметара и комплетне крвне слике су праћени и анализирани између испитних и контролне групе, и анализирани и упоређивани у оквиру испитних група.

Резултати анализа урина су упоређивани између испитних и контролне групе, између испитних група посебно и такође по недељама за време 7 недеља истраживања.

Резултати су приказани на 45 страна.

На основу свих добијених резултата и анализе резултата изведени су закључци.

Дискусија је систематична, прикупљен је обиман материјал који је обрађивао све аспекте доказане хроничне нефротоксичности. Направљено је поређење резултата дисертације са истраживањима акутне и субакутне токсичности. Анализирана је повезаност добијених резултата са Балканском ендемском нефропатијом.

Закључци су изнети у 14 основних навода. Сви постављени циљеви су испуњени.

Постављене хипотезе рада су доказане, осим развоја туморске пролиферације.

Литература је добро одабрана, састоји се од разматрања саме биљке, нефротоксичности, анализе савремених метода, географске дистрибуције и повезаности са сличним обољењима тубулоинтерстицијума.

#### **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. Zivojinov M, Ilic J, Boskovic T, Zivojinov S. Gallbladder carcinoma – case series analysis. *HelthMed* 2012, 6: 2821-2827 M23
2. Vuckovic NM, Andrejic BM, Djolai MA, Zivojinov S, Sarcev K, Vuckovic D: Double Primary Tumors-Renal Cell Carcinoma and Duodenal Mucinous Adenocarcinoma. *Balkan Medical Journal* 2012;29(4):440-443 M23
3. Vojinov S, Levakov I, Jeremić D, Živojinov S, Marušić G. Hormonal status in patients with advanced prostatic cancer on the therapy with androgen blockade. *Vojnosanit Pregl* 2011; *VojnoSanit Pregl.* 2011; 68(4):321-326 M23
4. Jeremić D, Vojinov S, Marušić G, Levakov I, Živojinov S: Radikalna cistektomija – analiza postoperativnih komplikacija. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(8):649–652 M23
5. Živojinov S: “*Determination of the avidity of specific IgG antibodies in Rubella virus infection*”. Abstract Book of 39. Yugoslav Medical and Dental Students’ Congress. Yugoslavia, Novi Sad 1997. M64
6. Živojinov S: “*Serologic test in diagnostic of influenzae: reaction of complement binding and hemagglutination inhibition*”. Abstract Book of 39. Yugoslav Medical

- and Dental Students' Congress. Yugoslavia, Novi Sad 1997. M64
7. Živojinov S: "Causes of death in patients with chronic obstructive pulmonary diseases". Abstracts of 8<sup>th</sup> Annual International Aim Shams Medical Students' Congress, Egypt 2000. Abstract Book of 41. Yugoslav Medical and Dental Students' Congress. Yugoslavia, Zlatibor 2000. M34
  8. Živojinov S: "*Beta blockers therapy in hypertensive patients with acute myocardial infarction*". Abstract Book of 41. Yugoslav Medical and Dental Students' Congress. Yugoslavia, Zlatibor 2000. Abstracts: International Medical Students' Congress at Istanbul 2001. M34
  9. Djozic J, Bogdanovic J, Sekulic V, Popov M, Zivojinov S, Dukic M, Stojkov J: The multimodal therapy for metastatic renal cell cancer a step to better survival. Abstracts: XV. Congress of Slovakian and Czech Urology Association with International attendance and ESU Course at Bratislava 2004. M34
  10. Marusic G, Djozic J, Sekulic V, Vojinov S, Zivojinov S: Erectile dysfunction – diagnostic challenge. 8<sup>th</sup> Urologia triangularis, Novi Sad. Abstr.book:1, 2004. M34
  11. Grbic D, Marusic G, Djozic J, Sekulic V, Bogdanovic J, Popov M, Dejanovic N, Dukic M, Herin R, Zivojinov S: Place of lymphadenectomy in treatment of invasive carcinoma of the penis. 8<sup>th</sup> Urologia triangularis, Novi Sad. Abstr.book:18, 2004. M34
  12. Djozic J, Marusic G, Sekulic V, Bogdanovic J, Popov M, Dukic M, Grbic D, Zivojinov S: Modified or radical inguinal lymphadenectomy in penile cancer – when and how. 8<sup>th</sup> Urologia triangularis, Novi Sad. Abstr.book:16, 2004. M34
  13. Dukic M, Popov M, Marusic G, Djozic J, Zivojinov S: Rupture of corpora cavernosa penis and erectional dysfunction – case report. 8<sup>th</sup> Urologia triangularis, Novi Sad. Abstr.book:13, 2004. M34
  14. Zivojinov S, Marusic G, Dozic J, Sekulic V, Popov M, Zivojinov M: Is there a need for pelvic lymph node dissection in low risk prostate cancer patients. Abstracts: 6<sup>th</sup> International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases, June 2005, Paris, France.. Abstract book: 38, 2005. M34
  15. Živojinov M, Lalošević D, Somer Lj, Vučković N, Živojinov S: Spiralni histološki preparat u dijagnostici karcinoma žučne kese. Abstracts: 12<sup>th</sup> Congress of Yugoslav Pathology Association with International attendance, May 2006, Palic-Subotica, Serbia. Abstract Book: 9, 20. M34
  16. Živojinov M, Lalošević D, Somer Lj, Vučković N, Živojinov S: Spiral histologic preparation in the diagnostics of gall bladder carcinoma. *Materia medica*, Vol. 22, No 2 (Supp. 1), June 2006. M52
  17. Djozic JR, Bogdanović J, Stojić S, Nikolin D, Gvozdenović Lj, Živojinov S: The use of rigid ureteroscope for destruction of middle and upper ureteral stones: comparison to SWL. *Journal of Endourology* 2006; 20: 268. M34
  18. Živojinov S, Marušić G, Živojinov M, Djozić J, Vojinov S, Popov M, Sekulić V: Staging problems in patients with invasive bladder carcinoma planned for radical or partial cystectomy. Abstracts of the EAU 2nd South Eastern European Meeting, October 2006, Thessalonica, Greece. Abstract Book: 93, 2006. M34
  19. Djozic J, Bogdanovic J, Sekulic V, Dejanovic N, Popov M, Levakov I, Zivojinov S, Herin R, Djozic S, Djozic M, Marusic G: TUNA – Good, but not good enough ? In: *Journal of Endourology* 2007; 21: 41. M34

20. Zivojinov S, Dejanovic N, Djurdjevic S, Zivojinov M, Marusic G, Djozic J. Complications of transobturator tape procedure – our 2 year experience. Abstracts: 4th International Consultation on Incontinence, July 2008, Paris, France. Abstract Book: 23, 2008 M34
21. Djozic J, Bogdanovic J, Marusic G, Sekulic V, Dukic M, Levakov I, Dimitric Z, Herin R, Zivojinov S, Djozic S, Djozic M. Hemostasis during nephron sparing surgery in patients with renal cell cancer – our way. Abstracts: EAU 4nd South Eastern European Meeting, October 2008, Tirana, Albania. Abstract Book: 7, 2008 M34
22. Dejanovic N, Djurdjevic S, Zivojinov S, Marusic G, Vojinovic S. Long Term results of transobturator tape procedure. Abstracts of the EAU 4nd South Eastern European Meeting, October 2008, Tirana, Albania. Abstract Book: 55, 2008 M34
23. Zivojinov S, Dejanovic N, Djurdjevic S, Zivojinov M, Djozic J, Marusic G. Most common problems with transobturator tape procedure. Abstracts of the EAU 4nd South Eastern European Meeting, October 2008, Tirana, Albania. Abstract Book: 56, 2008 M34
24. Zivojinov, Srdjan, Dejanovic, Nebojsa, Djurdjevic, Srdjan, Zivojinov, Mirjana, Marusic, Goran, Djozic, Jasenko. Complications of Transobturator Tape Procedure – Our 2 Year Experience. Uro Today Int J. 2008 Jun;1(0) doi:10.3834/uij.1939-4810.2008.06.71 M34
25. Zivojinov S. TUNA in treatment of BPH. Urologia Triangularis “New Technologies in Urology“, October, Novi Sad, Serbia, 2008 Abstracts: 6, 2008 M34
26. Vojinovic S, Jeremic D, Levakov I, Zivojinov S, Djozic J. Quality of life after radical cystectomy. Eur Urol Suppl 2009; 8: 609 M34
27. Jeremic D, Vojinovic S, Levakov I, Dejanovic N, Zivojinov S, Popov M, Marusic G. Radical cystectomy – analyses of postoperative complications. European Urology Supplements 2009; 8: 610 M34
28. Dejanovic N, Zivojinov S, Marusic G, Vojinovic S, Djozic J, Jeremic D. Postirradiation vesicovaginal fistulas. Eur Urol Suppl 2009; 8: 611 M34
29. Zivojinov S, Zivojinov M, Dejanovic N, Vojinovic S, Marusic G, Jeremic D. Frequency of retroperitoneal metastasis and comparison of pathohistological findings of primary testicular tumor and retroperitoneal metastasis. European Urology Supplements 2009; 8: 624 M34
30. Djozic J, Sekulic S, Marusic G, Bogdanovic J, Popov M, Djozic M, Djozic S, Levakov I, Herin R, Zivojinov S: Radical Cystectomy for Invasive Bladder Cancer in 270 Patients: What Kind of Derivation? Single Center Study. In: Urology 2009, Volume 74; 4A: 303 M34
31. Vojinovic S, Levakov I, Zivojinov S, Marusic G, Djozic J, Jeremic D : Serum LH Value as Diagnostic Tool in Locally Advanced and Metastatic Prostate Carcinoma. In: Urology 2009, Volume 74; 4A: 152 M34
32. Živojinov M, Ivanov D, Živojinov S, Trivunić S: Hemikolektomija zbog ehinokokoze trbušne maramice. Medical Data, 2009, 2: 67-69 M53
33. Jeremic D, Vojinovic S, Levakov I, Dejanovic N, Zivojinov S, Popov M, Marusic G. Radical cystectomy - analyses of postoperative complications. Eur Urol Suppl 2009;8(8):610 M34
34. Živojinov M, Ivanov D, Somer Lj, Vučković N, Lalošević D, Trivunić S, Živojinov S:

Peritonealna lokalizacija hidatidne bolesti. *Materia medica* 2009; 25: 60 M34

35. Vojinov S, Levakov I, Jeremic D, Zivojinov S, Sekulic V, Marusic G. Temsirolimus in treatment of metastatic renal cancer. *Eur Urol Suppl* 2010;9(6):588 M34

36. Djozic J, Bogdanovic J, Herin R, Djozic S, Vojinov S, Levakov I, Popov M, Grbic D, Dimitric Z, Zivojinov S, Jeremic D, Djozic M. Fournier's Gangrene - a Still Existing and Lethal Urologic Emergency. *Eur Urol Suppl* 2010;9(6):588 M34

37. Zivojinov S, Vojinov S, Jeremic J, Dejanovic N, Grbic D, Dukic M, Zivojinov M: Nephron sparing surgery versus radical nephrectomy: Outcomes and limits? *Eur Urol Suppl* 2011;10(9):606 M34

38. Dejanovic N, Vojinov S, Grbic D, Zivojinov S, Jeremic D, Marusic G: Urological complications after renal transplantation. *Eur Urol Suppl* 2011;10(9):609 M34

39. Dukic M, Popov M, Vojinov S, Grbic D, Dimitric Z, Zivojinov S, Jeremic D, Marusic G: Technique modalities of transrectal biopsy of prostate apex. *Eur Urol Suppl* 2011;10(9):584 M34

40. Vojinov S, Jeremic D, Levakov I, Dejanovic N, Popov M, Grbic D, Dukic M, Jasenko Dj, Zivojinov S, Marusic G: Nerve sparing radical prostatectomy – assessing postoperative results with Electromyographic profiles of Corpus Cavernosum (CC-EMG). *Eur Urol Suppl* 2011;10(9):595 M34

41. Djozic J, Bogdanovic J, Sekulic V, Vojinov S, Levakov I, Djozic S, Djozic M, Jeremic D, Herin R, Zivojinov S, Popov M, Dejanovic N, Dukic M, Dimitric Z, Grbic D, Marusic G. Nephron -Sparing Surgery: Treatment of Choice for Localized Renal Cell Cancer? *Urology Suppl* 2011;78(3A):S251 M34

42. Živojinov M, Ilić J, Trivunić S, Mocko-Kačanski M, Levakov A, Živojinov S: Solidni pseudopapilarni tumor pankreasa. *Materia medica* 2012; 28: 60 M34

43. Čapo I, Miljković D, Živojinov M, Živojinov S, Lalošević D: Semi-thin analysis of mouse kidney in acute and chronic intoxication with aristolochia clematitis. Abstracts: Al X-lea Congres National de Morfologie Microscopica cu Participare Internationala. Romania, Timisoara, 2012: 76-77 M34

44. Zivojinov S, Grbic D, Zivojinov M, Dejanovic N, Djozic J, Vojinov S, Jeremic D: Role of radical prostatectomy in treatment of high risk prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2012;11(4):145 M34

45. Djozic J, Bogdanovic J, Sekulic V, Vojinov S, Levakov I, Djozic S, Djozic M, Jeremic D, Herin R, Zivojinov S, Popov M, Dejanovic N, Dukic M, Dimitric Z, Grbic D, Marusic G. Nephron -Sparing Surgery: Treatment of Choice for Localized Renal Cell Cancer? *Urology Suppl* 2011;78(3A):S251 M34

## VII ZAKLJUČCI ODNOSNO REZULTATI ISTRAŽIVAŃA

1. Aristolochia clematitis je izrazito nefrotoksična biljka.
2. Utvrđene su patohistološke promene tubula i intersticijuma NMRI miša, koje su bile najveće u ispitnoj grupi koja je primala najjaču dozu, tj u trećoj eksperimentalnoj grupi

3. Установљене патохистолошке промене су сличне описаним патохистолошким променама тубулоинтерстицијума оболелих од Балканске ендемске нефропатије
4. Није установљено постојања карцинома горњег уротракта
5. Макроскопским прегледом приликом обдукције експерименталних животиња нису установљене значајније промене бубрега
6. Дошло је прво до изразитог пораста диурезе у првој недељи односно другој недељи праћења, код друге и треће експерименталне групе, да би након 7 недеља истаживања диуреза у свим испитним групама била мања од контролне групе
7. Постоји пораст уреје на крају истраживања, који је двоструко већи у трећој експерименталној групи у односу на контролну
8. Постоји изразити пад вредности мокраћне киселине на крају истраживања код експерименталне групе 3, која је примала и најачу дозу
9. Постоји изразит пад гранулоцита у леукоцитарној формули у свим испитним групама, а највећи је у трећој испитној групи. Како је дошло до пада релативних вредности гранулоцита, тако је дошло до пораста релативних вредности лимфоцита у првој и другој испитној групи. У трећој испитној групи је пад гранулоцита праћен изразито великим повећањем релативног броја базофилних гранулоцита
10. Постоји значајан пад специфичне тежине урина на крају истраживања у другој и трећој експерименталној групи
11. Протеинурија је била чест налаз свим експерименталним групама, док је била одсутна или само у трагу у контролној групи
12. На крају експеримента је утврђен знатни пораст броја кристала фосфата у експерименталним групама
13. Цилиндри су се појављивали само у налазу урина у трећој експерименталној групи
14. Највећи број промена урина је утврђен у трећој експерименталној групи

**VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА** Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Резултати су исцрпни, правилно обрађени, приказани табеларно и графички како би били прегледни. Патохистолошка анализа је доказала претпостављену нефротоксичност. Обрада лабораторијских резултата је подразумевала упоређивање резултата испитних група са контролном и између испитних група посебно.

Разматрана Аристолохија цлематитис, је веома нефротоксична биљка што је доказано пронађеним променама тубулоинтерстицијума у патохистолошкој анализи. Дошло је до пада диурезе на крају истраживања у свим испитним групама, пораста урее и пада вредности мокраћне киселине, поготову у 3 испитној групи. Постоји пад гранулоцита у анализи ККС, уз повећање лимфоцита у прве 2 испитне групе и базофила у трећој испитној групи у леукоцитарној формули. Утврђен је пад специфичне тежине урина и пораст броја кристала у урину на крају истраживања. Протеинурија је била чест налаз. Највећи број промена у налазу урина је утврђен у трећој испитној групи која је примала и највећу дозу. Резултати су квалитетни и позитивни, правилно приказани, обрађени и тумачени.

#### **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

Да

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Да

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Докторска дисертација је остварила постављени циљ и успела да развије анимални модел хроничне токсичности биљком Аристолохија цлематитис. Литературни подаци показују да је анималне моделе акутне токсичности било лако извести, док су проблеми настали када су почели експерименти са развојем хроничне токсичности. Неки аутори су употребљавали цисту аристолохичну киселину ( АА), неки су покушавали да испробају субтипове АА, док су неки аутори користили биљку као инфуз или покушавали инокулацију. Није се могло са сигурношћу одредити колико експеримент треба да траје, а наведених студија испитивања хроничне токсичности нема много. Тако да су експерименти са развојем анималног модела хроничне токсичности и даље у току широм света и треба да обезбеде податке који ће боље објаснити природу болести и повезаност са другим сличним ентитетима. Докторска дисертација је обезбедила један део тих података. Постоји могућност да је испитивана биљка изазивач Балканске ендемске нефропатије, а Србија се налази у епицентру ендемског подручја.

5. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Докторска дисертација је добро конципирана, испитан је довољан узорак. Примењена је адекватна анализа резултата и изведени веома значајни закључци. У докторској дисертацији нема недостатака.



<b>X ПРЕДЛОГ:</b>
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана

датум: 28.12.2015

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

-----  
Проф. др Игор Митић

-----  
Проф. др Сенад Прашовић

-----  
Проф. др Милица Матавуљ