

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовео комисију: 22. 05. 2023. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Проф. др Михаиловић Јасна	Редовни професор	Радиологија, 25.08.2017.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		Председник комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Проф. др Илинчић Бранислава	Ванредни професор	Патолошка физиологија, 12.07.2021.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		Члан комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Проф. др Влајковић Марина	Редовни професор	Нуклеарна медицина, 21.09.2020.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Нишу		Члан комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Марија, Владимир, Вукмировић Папуга		
2. Датум рођења, општина, држава: 28.04.1979., Нови Сад, Република Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: - Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, интегрисане академске студије медицине, доктор медицине - Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, специјалистичке студије, специјалиста нуклеарне медицине		
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2013, Докторске академске студије клиничке медицине		

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Одређивање серумске концентрације уромодулина у процени функционог статуса бубрега код болесника са хроничном болести бубрега недијабетесне етиологије

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикана и сл.

Докторска дисертација је написана прегледно, систематично, јасним и разумљивим стилем на 147 страница. Дисертација је написана на српском језику, латиничним писмом и садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у 7 поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Дисертација садржи 29 табела, 4 слике и 16 графикана. Литература са 212 референци наведена је у складу је са важећим правилима за цитирање.

1. Увод – написан на 50 страница, укључујући 2 табеле и 4 слике.
2. Циљеви и хипотезе истраживања (2 странице) – приказани циљеви су постављени на основу података приказаних у уводном поглављу, а из наведених циљева проистичу радне хипотезе.
3. Материјал и методе истраживања (10 страница) – у овом поглављу детаљно је приказан начин избора и конструкције узорка. Представљене су методе и протокол истраживања, као и методе статистичке обраде података.
4. Резултати (51 страница) – резултати су приказани систематично уз текстуални опис, укључујући 27 табела и 16 графикана.
5. Дискусија (19 страница) – у овом поглављу написана је детаљна дискусија прикупљених резултата и извршено је поређење са резултатима других релевантних публикованих студија.
6. Закључци (2 странице) – закључци су изведени на основу прикупљених резултата у дисертацији.
7. Литература (13 страница) - Референце (укупно 212 навода) су наведене у складу са Ванкуверским стилем цитирања.

На почетку докторске дисертације дата је Кључна документација са изводом на српском и енглеском језику, а на крају, иза текста дисертације, налази се План третмана података.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан, и у потпуности је складу са садржајем истраживања.

Комисија сматра да је наслов докторске дисертације прецизно формулисан и адекватно осликава садржај и тематику докторске дисертације.

Увод је написан систематично, са детаљним и садржајним приказом актуелних сазнања о изучаваној проблематици. У првом делу увода детаљно су изложена сазнања о хроничној болести бубрега, епидемиологији и патогенези овог обољења, као и могућностима за дијагностиковање ове болести. У другом делу увода дат је приказ савремених биомаркера хроничне болести бубрега, са посебним освртом на њихове недостатке, који умањују употребну вредност ових биомаркера за постављање дијагнозе у раним стадијумима болести. У последњем делу увода изложена су до сада позната сазнања о уромодулину, потенцијалном биомаркеру бубрежне функције. Кандидаткиња је посебно истакла карактеристике уромодулина које још увек нису разјашњене и детаљно образложила потребу за извођењем истраживања чији је предмет испитивање могућности употребе серумске концентрације уромодулина у процени функционог статуса бубрега код болесника са хроничном болести бубрега недијабетесне етиологије.

Комисија сматра да увод пружа детаљан, свеобухватан и савремен приказ проблематике којом се бави истраживање у оквиру ове докторске дисертације. Указано је на уочени проблем и детаље који још увек нису разјашњени. Дефинисано је подручје истраживања. Јасно и концизно су објашњени разлози и потребе за извођењем научног истраживања.

Циљеви истраживања јасно су дефинисани и омогућавају извођење конкретних закључака. Постављени циљеви били су следећи:

1. Упоредити серумске концентрације уромодулина код болесника са хроничном болести бубрега са вредностима серумске концентрације уромодулина у контролној групи испитаника;
2. Анализирати повезаност између нивоа серумске концентрације уромодулина и параметара бубрежне функције (јачина гломерулске филтрације, ефективни бубрежни проток плазме), цистатина Ц, 24 часовне албуминурије и протеинурије) унутар испитиване групе болесника;
3. Проценити значај одређивања серумске концентрације уромодулина у процени степена оштећења бубрежне функције и предикцији прогресије хроничне болести бубрега.

Хипотезе истраживања су логичне, прецизно формулисане и дефинисане у складу са постављеним циљевима истраживања:

1. Серумске концентрације уромодулина су значајно ниже код болесника са хроничном болести бубрега у односу на концентрације уромодулина код клинички здравих испитаника;
2. Код болесника са хроничном болести бубрега, ниже концентрације серумског уромодулина корелишу са нижим вредностима јачине гломерулске филтрације и ефективног бубрежног протока плазме, док са друге стране постоји инверзна корелација концентрације серумског уромодулина са вредностима цистатина Ц и 24 часовне албуминурије и протеинурије;
3. Одређивање серумске концентрације уромодулина има значајну улогу у процени степена оштећења бубрежне функције и предикцији прогресије болести код болесника са хроничном болести бубрега.

Комисија сматра да су циљеви истраживања логично и прецизно формулисани, јасно изложени и научно аргументовани, а хипотезе истраживања постављене адекватно у односу на циљеве истраживања. Постављени циљеви и хипотезе омогућавају извођење конкретних закључака.

Материјал и методе одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада у медицини. У овом поглављу су јасно и прецизно дефинисани начин избора и величина узорка истраживања, као и критеријуми за укључивање испитаника у студију, односно искључивање из ње. Детаљно је описан ток истраживања, а предложене методе рада су јасно формулисане. Коришћене методе су примерене врсти студије, прихваћене и коришћене у широј научној заједници. Изабране методе одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање конкретних и квалитетних научних резултата. Спровођење истраживања је одобрено одлуком

Етичке комисије Клиничког Центра Војводине, као и Комисије за етичност клиничких испитивања Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. Истраживање је спроведено као кохортна проспективна студија у Центру за лабораторијску медицину Клиничког центра Војводине у Новом Саду код 80 болесника са хроничном бубрежном болести недијабетесне етиологије и контролној групи од 30 здравих испитаника. Лабораторијска испитивања као и функцијска испитивања бубрега спроведена су према методологији анализа које се изводе у Центру за лабораторијску медицину Клиничког центра Војводине. Функционална испитивања бубрега вршена су радиоизотопским методама клиренса диетилентриамин пентаацетата и клиренса хипурана, док је ниво серумског уромодулина одређиван је ЕЛИСА имуноензимским методом.

Комисија сматра да су примењене методе истраживања адекватне и примерене истраживачком задатку. Методе су описане јасно и детаљно, чиме се у потпуности омогућава поновљивост експеримената. Комисија сматра да је избор коришћених материјала и метода испитивања адекватан, што обезбеђује добијање поузданих резултата у складу са постављеним циљевима докторске дисертације.

Резултати истраживања су уверљиво, прегледно и стручно приказани. Сви табеларно и графички прикази резултата праћени су јасним текстуалним тумачењима. Резултати произилазе из примењене методологије, уз употребу адекватних статистичких метода. Прикупљени резултати указују да вредност серумске концентрације уромодулина код пацијената са хроничном болести бубрега недијабетесне етиологије може да се користи у процени јачине бубрежне функције, као и да постоји повезаност између вредности серумске концентрације уромодулина и концентрација биомаркера бубрежне функције одређиваних у истраживању.

Комисија сматра да су резултати у овој дисертацији приказани на систематичан и прегледан начин, логичним редоследом, да су оригинални, свеобухватни и јасно интерпретирани.

Дискусија је јасно написана и свеобухватна. Кандидаткиња аргументовано и критички анализира резултате сопственог истраживања и упоређује их са резултатима из других истраживања. Одабрана истраживања других аутора су актуелна и релевантна за проучавану проблематику. Коментари и тумачења прикупљених резултата су логични и научно утемељени. Стил писања је јасан, логичан и прегледан, и указује на упућеност кандидаткиње у истраживану проблематику. Дискусија прикупљених резултата је исцрпна и научно утемељена, при чему је кандидаткиња показала способност критичке анализе и интерпретације научних података, како резултата сопственог истраживања, тако и података из истраживања других аутора.

Комисија сматра да је дискусија детаљна, научно утемељена и свеобухватна. Критички осврт на прикупљене резултате и избор истраживања других аутора с чијим резултатима кандидаткиња пореди резултате сопственог истраживања указује на завидно познавање истраживане проблематике.

Закључци су прецизно и јасно формулисани, приказани прегледно, засновани на резултатима истраживања и у складу су са постављеним циљевима и хипотезама докторске дисертације.

Комисија сматра да су закључци логично изведени из резултата истраживања, и да су у складу са постављеним циљевима и хипотезама.

Поглавље **Литература** садржи 212 библиографских јединица, које су у тексту дисертације цитиране према Ванкуверским правилима, на прописан начин. Одабране библиографске јединице актуелне су и релевантне за тему која је предмет истраживања докторске дисертације.

Комисија сматра да су литературни наводи у овој дисертацији актуелни и адекватно одабрани према истраживаној проблематици.

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:

1. Vukmirović Papuga M, Bukumirić Z, Ilinčić B, Mijović R, Šašić Ostojić T, Žeravica R. Serum Uromodulin, a Potential Biomarker of Tubulointerstitial Damage, Correlates Well with Measured GFR and ERPF in Patients with Obstructive Nephropathy. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(12):1729. doi: 10.3390/medicina58121729. (M22)
2. Milosevic B, Zeravica R, Grebeldinger S, Vukmirovic Papuga M, Ilic D. The role of a captopril renal scintigraphy in examination of children with hypertension - A case report. *Vojnosanit Pregl*. 2018; 75(12): 1226–1232. <https://doi.org/10.2298/VSP161124014M>. (M23)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

На основу прикупљених и анализираних резултата истраживања, а у складу са постављеним циљевима и хипотезама, јасно су формулисани следећи закључци:

1. Биомаркери бубрежног оштећења од значаја су у раном откривању хроничне болести бубрега и превенцији даље прогресије већ настале болести, а један од потенцијалних биомаркера је уромодулин.
2. Серумске концентрације уромодулина су статистички значајно ниже код болесника са хроничном болешћу бубрега недијабетесне етиологије, у односу на концентрације серумског уромодулина код клинички здравих испитаника.
3. У односу на стадијуме хроничне болести бубрега серумске концентрације уромодулина статистички значајно су ниже код испитаника у III и IV стадијуму хроничне болести бубрега у односу на испитанике у I и II стадијуму хроничне болести бубрега.
4. Код болесника са хроничном болешћу бубрега недијабетесне етиологије, постоји статистички значајна јака позитивна корелација између концентрација серумског уромодулина и измерених вредности ЈГФ.
5. Код болесника са хроничном болешћу бубрега недијабетесне етиологије, постоји статистички значајна јака позитивна корелација између концентрација серумског уромодулина и измерених вредности ЕБПП.
6. Код болесника са хроничном болешћу бубрега недијабетесне етиологије, постоји статистички значајна јака негативна корелација између концентрација серумског уромодулина и серумских концентрација креатинина.
7. Код болесника са хроничном болешћу бубрега недијабетесне етиологије, постоји статистички значајна средње јака негативна корелација између концентрација серумског уромодулина и серумских концентрација урее, мокраћне киселине и цистатина Ц.
8. Код болесника са хроничном болешћу бубрега недијабетесне етиологије, не постоји статистички значајна корелација између концентрација серумског уромодулина и концентрација албумина и протеина у урину.
9. У мултиваријантном моделу линеарне регресије са вредностима серумске концентрације уромодулина као зависном варијаблом, од испитиваних предиктора (старост, пол, укупни холестерол, ХДЛ холестерол, гликемија), статистички значајни предиктори ниже вредности серумске концентрације уромодулина су ниже вредности ХДЛ холестерола и више вредности гликемије.
10. Код пацијената са хроничном болешћу бубрега недијабетесне етиологије код којих су вредности ЈГФ < 60 мл/мин/1,73м², вредност прага серумске концентрације уромодулина износи 42 нг/мл (сензитивност = 95,3% и специфичност = 93,5%).
11. У постављеном моделу линеарне регресије са ЈГФ као зависном варијаблом при првом и другом мерењу уромодулин је идентификован као статистички значајан предиктор вредности јачине гломерулске филтрације са скоро идентичним регресионим једначинама. Серумска концентрација уромодулина може да се користи у дугорочном праћењу прогресије болести код болесника са хроничном болешћу бубрега недијабетесне етиологије.

Комисија сматра да су формулисани закључци логично изведени из прикупљених резултата и јасно одражавају значај и научни допринос спроведеног истраживања.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

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

Комисија сматра да су резултати истраживања у оквиру докторске дисертације систематично, јасно и прикладно приказани и интерпретирани. Табеле и графикони доприносе прегледности и јасноћи приказа резултата истраживања. За обраду и анализу података прикупљених у истраживању коришћени су адекватни статистички тестови. Прикупљени резултати су јасно тумачени, анализирани и дискутовани на основу савремених научних сазнања, а резултати и тумачења су логички повезани са коришћеним литературним наводима.

Тестирањем на плагијаризам помоћу програмског пакета iThenticate (<https://www.ithenticate.com>), утврђен је проценат преклапања од 15%. Увидом у извештај о тестирању на плагијаризам Комисија констатује да је кандидаткиња адекватно цитирала коришћену литературу.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања на основу закључка да је истраживање спроведено у складу са стандардима истраживања у области медицине, на репрезентативном узорку, да је примењена одговарајућа статистичка обрада података, те да су прикупљени резултати истраживања адекватно интерпретирани, научно оправдани и применљиви.

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?

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, укључујући сва потребна поглавља и оригиналне резултате истраживања. Дисертација је написана концизно, разумљиво и резултат је самосталних истраживачких напора кандидаткиње.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Докторска дисертација на основу свеобухватности, прикупљених резултата и изнетих закључака представља оригинални допринос науци. Резултати овог истраживања омогућују даља истраживања у области дијагностичких метода намењених за откривање хроничне болести бубрега. У истраживању је утврђено да се серумска концентрација уромодулина може користити у процени јачине функције бубрега код болесника са хроничном болести бубрега недијабетесне етиологије, те да концентрација овог биомаркера може успешно да се користи за дистинкцију између пацијената у I и II у односу на пацијенте у III и IV стадијуму хроничне болести бубрега. Такође утврђено је да се серумска концентрација уромодулина може користити у дугорочном праћењу прогресије болести код болесника са хроничном болешћу бубрега недијабетесне етиологије. Досадашња истраживања већином су се базирала на испитивавању уринарних концентрација овог биомаркера, а спроведено истраживање једно је од ретких у којем је испитивана употребна вредност серумске концентрације овог биомаркера у процени функције бубрега. Резултати ове докторске дисертације су јасни, и примењиви у свакодневној медицинској пракси. Поред наведеног, добијени резултати отварају могућности за извођење нових истраживања у испитиваној области.

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.

X ПРЕДЛОГ:

На основу наведеног, комисија предлаже:

- а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;
- б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени);
- в) да се докторска дисертација одбије.

На основу позитивно вреднованих свих појединачних делова докторске дисертације, као и укупне позитивне оцене, Комисија за оцену докторске дисертације предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду да се докторска дисертација др Марије Вукмировић Папуга под називом „**Одређивање серумске концентрације уромодулина у процени функционог статуса бубрега код болесника са хроничном болести бубрега недијабетесне етиологије**“ прихвати, и кандидаткињи одобри спровођење поступка јавне одбране.

Место и датум: Нови Сад, 26.05.2023.

1. _____
Проф. др Јасна Михаиловић,
редовни професор, председник
2. _____
Проф. др Бранислава Илинчић,
ванредни професор, члан
3. _____
Проф. др Марина Влајковић,
редовни професор, 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 и да исти потпише.