

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Kvalitet života bolesnika sa aneurizmom abdominalne aorte lečenih endovaskularnim procedurama“

kandidata dr Nevene Krstić, zaposlene na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Lazar Davidović

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Tatjana Pekmezović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dragana Matanović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vladan Popović, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Nevene Krstić napisana je na ukupno 96 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, hipoteza, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 23 tabela i 37 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, testove koji su korišćeni u istraživanju i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je detaljno opisan razvoj aortne hirurgije, sa posebnim osvrtom na razvoj aortne hirurgije u Srbiji. Posebno je istaknuta definicija, klasifikacija i etiologija aortnih aneurizmi. Posebno poglavlje predstavlja specifičnost torakalne i abdominalne aorte koji utiču na etiopatogenezu aneurizmi. Epidemiologija, faktori rizika i komplikacije aneurizmatске bolesti aorte izdvojeni su u posebno poglavlje. Poseban deo uvoda predstavlja deo o endovaskularnim procedurama, kao i studije koje se bave komparacijom otvorene hirurgije, tj

klasičnog načina operisanja sa novim procedurama i tehnikama i kakav je krajnji benefit, kako u medicinskom tako i u socioekonomskom smislu. Veći deo uvoda posvećen je kvalitetu života kao pojmu, kada se prvi put pominje u literaturi, kako je kvalitet života povezan sa zdravljem. Kvalitet života može biti i prognostički faktor bolesti. Navedene su najprimenjivnije skale za kvalitet života, naročito one koje se primenjuju u našoj populaciji.

Hipoteza polazi od pretpostavke da je u prvih godinu dana nakon operacije kvalitet života endovaskularno tretiranih bolesnika sa aneurizmom abdominalne aorte bolji u odnosu na one koji su tretirani otvorenom hirurģijom.

Ciljevi rada su precizno definisani. Procenđivana je korelacija između inicijalnih skorova kvaliteta života i odabranih demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika. Analizirana je promena u skorovima kvaliteta života kod bolesnika sa otvorenim ili endovaskularnim tretmanom AAA nakon vremenskog perioda od godinu dana praćenja.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je studija prospektivna, kohortna, da je sprovedena od 1. januara 2007. do 1. januara 2015. godine. U njoj su obuhvaćeni pacijenti Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurģiju Kliničkog centra Srbije sa AAA lećenih u bolničkim uslovima. Tokom trajanja studije, za EVAR proceduru izabrani su pacijenti sa odgovarajućom anatomskom karakteristikom potrebnom za endovaskularni stent i koji imaju pridružene bolesti - angina pektorisa, infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, oni sa perifernom okluzivnom bolesti arterija, kao i oni kod kojih je predhodna vaskularna bolest povezana sa hirurškim procedurama. Endovaskularni pristup bio je kroz femoralnu arteriju. Svi ostali odabrani bolesnici bili su uključeni u grupu klasično operisanih koja je obavljena transperitonealno.

Konačna veličina uzorka u ovoj studiji bila su 199 bolesnika, i to 99 u EVAR podgrupi, a 100 bolesnika u podgrupi klasično operisanih. Dijagnoza AAA potvrđena je kod svih pacijenata CT skenerom i arterijografijom. Urađena panel studija je kombinacija transverzalne i kohortne studije pri kojoj istraživač sprovodi niz studija preseka među istim ispitanicima. Svi ispitanici su potpisali saglasnost za učešće u studiji. Studiju je usvojila Etička komisija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Instrumenti merenja

U ispitivanju kvaliteta života korišćeni su upitnici SF-36 i EQ-5D. Generički upitnik SF-36 je instrument koji se sastoji od 36 pitanja koji su podeljeni u 8 domena – Fizičko funkcionisanje,

Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja, Bol, Opšte zdravlje, Vitalnost, Socijalno funkcionisanje, Onesposobljenost zbog emocionalnih problema, Mentalno zdravlje. Skorovanje ovog upitnika se vrši pomoću linearne transformacije na taj način što se svaki domen boduje od 0-100, pri čemu viša vrednost skora označava bolji kvalitet života. Takođe, na isti način se procenjuje i tri zbirna skora upitnika : PCS - Ukupni skor koji se odnosi na fizičko zdravlje, MCS – Ukupni skor koji se odnosi na mentalno zdravlje i Ukupni skor kvaliteta života. Ukupan rezultat kvaliteta života predstavlja srednju vrednost fizičkih kompozita i mentalnih kompozitnih rezultata. Bodovanje i izračunavanje skala izvršeno je korišćenjem Vareovog istraživačkog priručnika.

Ostali relevantni podaci u ovom istraživanju prikupljeni su putem opšteg upitnika. Ovaj upitnik se odnosi na 1. Demografske podatke – pol, godine života, bračni status, obrazovanje. 2. Ponašanje – pušenje cigareta (da/ne); kao i prisustvo odabranih hroničnih bolesti (da/ne).

Za procenu kvaliteta života korišćen je i upitnik EQ-5D. On je standardizovan upitnik koji procenjuje 5 oblasti kvaliteta života - pokretljivost, samozbrinjavanje (briga o sebi), svakodnevne (uobičajene) aktivnosti, raspoloženje (briga/potištenost) i bol/nelagodnost. Upitnik se sastoji iz dva dela EQ-5D deskriptivnog sistema i EQ vizuelne analogne skale EQ VAS. Rezultati se izražavaju putem indeksa, pri čemu vrednost od 0 predstavlja najgore moguće zdravstveno stanje, dok vrednost 100 predstavlja najbolje moguće zdravlje.

Prikupljanje podataka i praćenje

Oba upitnika, SF-36 i EQ-5D primenjivani su kod bolesnika pre operacije, nakon 1 meseca i 12 meseci nakon operacije AAA. Uzrok smrti je zabeležen u obe grupe u periodu od 72 meseca.

Statistička analiza

Normala je testirana korišćenjem testa Kolomogorov – Smirnov. Podaci su predstavljeni kao aritmetička srednja \pm standardna devijacija za nastavne promenljive i kao apsolutni broj i procenat za diskretne varijable. Razlike između EVARA i OH, procenjuju se nezavisnim t-testom uzoraka za parametarsku varijablu, a χ^2 za neparametarsku varijablu. Značaj promena u kvalitetu života između i nakon praćenja, procenjen je korišćenjem uparenog uzorka t-testa. Veličina svih razlika u procenama SF-36 tokom posmatranog perioda izračunata je kao veličina efekta (ES) – srednja vrednost prosečnog osnovnog nivoa / udruženi SD, sa 95 % intervala poverenja. Prema Koenovim pragovima, ES su kategorizovani na sledeći način :

trivijalni (0-0,19), mali (0,20-0,49), srednji (0,50-0,79) i veliki efekti (0,80 i više). Modeliranje regresija korišćeno je za konstruisanje krivina preživljavanja za sve uzroke smrti u obe grupe u posmatranom periodu. Za nivo statističke značajnosti izabrana je vrednost $p < 0,05$.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 110 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati u ovom istraživanju ukazuju da nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji osnovnih demografskih karakteristika ispitanika koji pripadaju EVAR i OH podgrupi. Rezultati pokazuju da pozitivna porodična anamneza i povišene masnoće u krvi statistički su više bili zastupljeni u podgrupi ispitanika koji su klasično operisani, dok je koronarna bolest srca značajno više prisutna u EVAR podgrupi.

Rezultati ukazuju na to da je EVAR podgrupa značajno poboljšala, (čak i kod velikih ES promena u nekim rezultatima) u većini SF-36 domena vrlo brzo nakon intervencije (npr. Mesec dana nakon endovaskularnog hirurškog zahvata). Ovaj efekat je naročito bio evidentan u oblastima vezanim za Mentalno zdravlje.

Međutim, dalje praćenje u ovoj podgrupi ispitanika pokazalo je značajne, ali suprotne promene u pogledu njihovog kvaliteta života. Nakon 12 meseci praćenja zabeleženo je značajno povećanje rezultata u domenu Fizičko funkcionisanje i Socijalno funkcionisanje, a značajno pogoršanje u rezultatima koji su se odnosili na Mentalno zdravlje. Ovi rezultati ukazuju na to da su pacijenti iz EVAR podgrupe bili skloni divergentnoj dinamici promena u domenima kvaliteta života u periodu nakon endovaskularne procedure.

Imajući u vidu da su ovom grupom obuhvaćeni visoko rizični pacijenti sa brojnim pridruženim bolestima, mogli smo da pretpostavimo i preoperativno, da za njih nije pogodna klasična tehnika ili otvorena hirurgija. Potreba da se pacijent izloži manje invazivnom i

komfortnijom procedurom dovela je do ranog postoperativnog entuzijazma sa posebnim pozitivnim uticajem na poboljšanje Mentalnog zdravlja.

Može se pretpostaviti i da poteškoće u njihovom Fizičkom funkcionisanju doprinose da se inicijalna ekspanzija domena kvaliteta života nije održavala duži vremenski period.

Nasuprot tome grupa pacijenata kod koji je AAA klasično operisana, pokazuje pretežno stabilan kvalitet života mesec dana nakon intervencije uz značajnu tendenciju ka velikim poboljšanjem u svim domenima SF-36 nakon 12 meseci. Izuzetak je domen Mentalnog zdravlja gde je pogoršanje rezultata uočeno odmah nakon mesec dana, od intervencije, a nastavilo da se smanjuje i nakon 12 meseci. Ovakvi rezultati sugerišu da se nakon početne posthirurške traume i stresa nakon otvorene hirurgije, pacijent ima bolje Fizičko zdravlje, uz pozitivan uticaj na Ukupan kvalitet života.

Sa druge strane, treba pretpostaviti da postoperativno iskustvo nakon invazivnog hirurškog postupka duboko utiče na Mentalno zdravlje ovih pacijenata, a sa odgovarajućim pogoršanjem ovog domena kvaliteta života.

Analiza preživljavanja (bilo koji da je uzrok smrti) je pokazala da je tokom 72 meseca nakon operacije AAA bilo kojom od ove dve metode, 41 (41,4%) bolesnik je umro u EVAR podgrupi, dok je 20 (20%) bolesnika umrlo u grupi klasično operisanih. Većina bolesnika u EVAR podgrupi umrlo je od bolesti srca (16/41) i karcinoma (11/41). Iste grupe bolesti bile su vodeći uzrok smrti i u podgrupi OH. Naime u toj podgrupi (6/20) bolesnika je umrlo od bolesti srca, a (5/20) od karcinoma.

Korelaciona analiza između inicijalnih vrednosti kompozitnih skorova kvaliteta života generičnog upitnika kratke forme SF-36 i odabranih demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika pokazala je da je u EVAR podgrupi postojala statistički značajna povezanost između viših skorova kvaliteta života koji se odnose na ukupan skor Fizičkog zdravlja pre operacije i višeg stepena stručne spreme, kao i života u gradskoj sredini. Sa druge strane ova vrsta analize u OH podgrupi pokazala je da je mesto boravka u gradu statistički značajno korelira sa višim skorovima kvaliteta života koji se odnose i na Fizičko i na Mentalno zdravlje. Takođe u ovoj subkohorti ispitanika viši skor kvaliteta života, koji je u vezi sa Fizičkim zdravljem je bio statistički značajno povezan sa višim stepenom školske spreme.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ovoj prospektivnoj kohortnoj studiji, istraživali smo promene u domenima kvaliteta života u dve grupe pacijenata, koje su podvrgnute rešavanju AAA na dva načina, EVAR procedurom ili otvorenom hirurģijom. Endovaskularne tehnike su se veoma brzo proširile u poslednje dve decenije (Chaikof et al. 2018., Stather et al. 2014.) Više od 50 godina aortne aneurizme su rešavane otvorenom hirurģskom tehnikom, što je glavni operativni postupak koji se radi u opštoj anesteziji, ali je i dalje povezan sa visokim operativnim mortalitetom i produženim oporavkom. Nove endovaskularne tehnike predstavljaju minimalno invazivni, alternativni pristup u rešavanju AAA (Antoniou et al. 2015., Patelis et al. 2016.). One su prećene sa minimalnim poremećajem homeostatskih mehanizama, u poređenju sa klasičnim i samim tim sa smanjenom stopom mortaliteta i morbiditeta (Patelis et al. 2016.). Ali rezultati poslednjih studija sugerišu da endovaskularni tretman u rešavanju AAA daje samo kratkoročnu korist u ranom postoperativnom toku, koja se tokom vremena smanjuje. (Badger et al. 2017.). Nedostatci EVAR tehnike ogledaju se u pojavi kasnih komplikacija, nakon godinu dana i više, potrebom za ponovnom hirurģskom intervencijom, ili čak konverzijom u otvorenu hirurģiju.

Nije jasno koji od ovih kofaktora, kao što su kasne komplikacije, sekundarna intervencija ili potreba za dugoročnim praćenjem mogu imati na domene kvaliteta života kod ove dve grupe pacijenata (Kayssi et al. 2015.)

Prema tome možemo reći da je procena pacijenatov kvaliteta života nakon operacije AAA dinamičan proces kome je potreban sveobuhvatni metodološki pristup koji bi mogao pružiti dubok uvid u ovaj ishod. Osim toga percepcija bolesnikovog kvaliteta života je ključni faktor u donošenju krajnje odluke o izboru operativne tehnike (Kayssi et al. 2015., Lloyd et al. 2000., Malina et al. 2000.)

Rezultati ove studije ukazuju da nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji osnovnih demografskih karakteristika ispitanika koji pripadaju EVAR i OH podgrupi. Rezultati pokazuju da pozitivna porodična anamneza i povišene masnoće u krvi statistički su više bili zastupljeni u podgrupi ispitanika koji su klasično operisani, dok je koronarna bolest srca značajno više prisutna u EVAR podgrupi.

Osim toga rezultati ukazuju na to da je EVAR podgrupa značajno poboljšala, (čak i kod velikih ES promena u nekim rezultatima) u većini SF-36 domena vrlo brzo nakon intervencije

(npr. mesec dana nakon endovaskularnog hirurškog zahvata). Ovaj efekat je naročito bio evidentan u oblastima vezanim za Mentalno zdravlje.

Međutim, dalje praćenje u ovoj podgrupi ispitanika pokazalo je značajne ali suprotne promene u pogledu njihovog kvaliteta života. Nakon 12 meseci praćenja zabeleženo je značajno povećanje rezultata u domenu Fizičko funkcionisanje i Socijalno funkcionisanje, a značajno pogoršanje u rezultatima koji su se odnosili na Mentalno zdravlje. Ovi rezultati ukazuju na to da su pacijenti iz EVAR podgrupe bili skloni divergentnoj dinamici promena u domenima kvaliteta života u periodu nakon endovaskularne procedure.

Imajući u vidu da su ovom grupom obuhvaćeni visoko rizični pacijenti sa brojnim pridruženim bolestima, mogli smo da pretpostavimo i preoperativno, da za njih nije pogodna klasična tehnika ili otvorena hirurgija. Potreba da se pacijent izloži manje invazivnom i komfornijom procedurom dovela je do ranog postoperativnog entuzijazma sa posebnim pozitivnim uticajem na poboljšanje Mentalnog zdravlja.

Može se pretpostaviti i da poteškoće u njihovom Fizičkom funkcionisanju doprinose da se inicijalna ekspanzija domena kvaliteta života nije održavala duži vremenski period.

Nasuprot tome grupa pacijenata kod koji je AAA klasično operisana, pokazuje pretežno stabilan kvalitet života mesec dana nakon intervencije uz značajnu tendenciju ka velikim poboljšanjem u svim domenima SF-36 nakon 12 meseci. Izuzetak je domen Mentalnog zdravlja gde je pogoršanje rezultata uočeno odmah nakon mesec dana, od intervencije, a nastavilo da se smanjuje i nakon 12 meseci. Ovakvi rezultati sugerišu da se nakon početne posthirurške traume i stresa nakon otvorene hirurgije, pacijent ima bolje Fizičko zdravlje, uz pozitivan uticaj na ukupan kvalitet života.

Sa druge strane, treba pretpostaviti da postoperativno iskustvo nakon invazivnog hirurškog postupka duboko utiče na Mentalno zdravlje ovih pacijenata, a sa odgovarajućim pogoršanjem ovog domena kvaliteta života.

Analiza preživljavanja (bilo koji da je uzrok smrti) je pokazala da je tokom 72 meseca nakon operacije AAA bilo kojom od ove dve metode, 41 (41,4%) bolesnik je umro u EVAR podgrupi, dok je 20 (20%) bolesnika umrlo u grupi klasično operisanih. Većina bolesnika u EVAR podgrupi umrlo je od bolesti srca (16/41) i karcinoma (11/41). Iste grupe bolesti bile su vodeći uzrok smrti i u podgrupi OH. Naime u toj podgrupi (6/20) bolesnika je umrlo od bolesti srca, a (5/20) od karcinoma.

Korelaciona analiza između inicijalnih vrednosti kompozitnih skorova kvaliteta života generičnog upitnika kratke forme SF-36 i odabranih demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika pokazala je da je u EVAR podgrupi postojala statistički značajna povezanost

između viših skorova kvaliteta života koji se odnose na ukupan skor Fizičkog zdravlja pre operacije i višeg stepena stručne spreme, kao i života u gradskoj sredini. Sa druge strane ova vrsta analize u OH podgrupi pokazala je da je mesto boravka u gradu statistički značajno korelira sa višim skorovima kvaliteta života koji se odnose i na Fizičko i na Mentalno zdravlje. Takođe u ovoj subkohorti ispitanika viši skor kvaliteta života, koji je u vezi sa Fizičkim zdravljem je bio statistički značajno povezan sa višim stepenom školske spreme.

Studije koje su se bavile ovom problematikom pokazale su suprotne rezultate (Kayssi et al. 2015., Lloyd et al. 2000., Malina et al. 2000., Aljabri et al. 2006.). U istraživanju sa analognim metodološkim pristupom kao što je naš, Aljabri i saradnici zaključili su da pacijenti značajno pogoršavaju kvalitet života u ranom postoperativnom periodu, bez obzira na vrstu operativnog postupka. U ovom istraživanju rezultati za kvalitet života vratili su se na preoperativne vrednosti u obe grupe ispitanika za 6 meseci nakon procedure, sa očiglednim dužim trajanjem postoperativnog pada u srednjim rezultatima za kvalitet života u podgrupi pacijenata operisani otvorenom hirurgijom. Ovaj nalaz ponovo potvrđuje EVAR kao manje invazivnu proceduru.

Druge nerandomizovane studije koje upoređuju kvalitet života nakon EVAR procedure i otvorene hirurgije nisu otkrile nikakvu razliku u rezultatima između ovih grupa za period praćenja od 3 meseca i više (Perkins et al. 1998., Aquino et al. 2001., Prissen et al 2004., Lloyd et al. 2000. Malina et al. 2000.)

Manja odstupanja u rezultatima su uočene nakon 12 meseci u EVAR grupi i nakon dve godine u OH grupi (Ledele et al. 2009.). Značajne razlike u glavnim rezultatima dobijenim u ovom istraživanju mogu biti rezultat loše postavljene indikacije za operacije kojih ima u nerandomizovanoj studiji. Međutim podaci dobijeni iz randomizovanih studija koje su istraživale *ovu zabrinutost* takođe nisu pokazivale konzistentnost razlika u domenima kvaliteta života između ove dve grupe. (EVAR trial participants. 2005.).

Neka ograničenja ove studije treba imati na umu tokom tumačenja rezultata. Iako se prospektivni oblik kohortne studije primarno koristi za odrađivanja promena kvaliteta života tokom vremena, mi smo u ovoj studiji videli korist u većoj veličini uzorka i dužem periodu praćenja. Međutim, uzastopni dizajn uzorka, u definisanom vremenskom periodu, obezbeđuje reprezentativnost uzorka i generalizovanost rezultata. Štaviše, svesni smo činjenice da će duži vremenski period praćenja sa više vremenskih tačaka procene, pružiti više informativnih i pouzdanih podataka, ali dve tačke procene – nakon 1 mesca i nakon 12 meseci od hirurške intervencije, nude veličinu efekta i dinamiku promene domena kvaliteta života nakon kratkog

i dužeg perioda posmatranja. Na ovaj način smo bili u stanju da procenimo brzi, ali i kasniji kvalitet života pacijenata nakon intervencije. Pored toga što postoje specifični instrumenti za procenu kvaliteta života nakon vaskularnih hirurških operacija, SF-36 je izabran za procenu kvaliteta života u ovoj studiji. Potvrđeno je da je utitnik SF-36 jedan od najvažnijih instrumenata za merenje kvaliteta života, sa dokazanom visokom validnošću, pouzdanošću i psihometrijskom svojinom. On se primenjuje na dobrobit pacijenata i pre i posle operativnog lečenja. Štaviše, SF-36 je validiran za pacijente sa vaskularnim oboljenjima (Chetter et al, 1997.).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Nevena Krstić, Darija Kisić-Tepavčević, Tatjana Pekmezović, Igor Končar and Lazar Davidović. Dynamics of changes of health-related quality of life after abdominal aortic aneurysm surgery : comparison of endovascular and open repair approaches. WULFENIA Journal (2018). Vol 25, No 3;Mar 2018.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Kvalitet života bolesnika sa aneurizmom abdominalne aorte lečenih endovaskularnim procedurama“ dr Nevene Krstić, je veoma aktuelan i zanimljiv, jer je aneurizma abdominalne aorte jedan od najvećih vaskularnih problema u svetu, praćen značajnim mortalitetom ako se ne prepozna na vreme i ne tretira adekvatno. Danas se primenjuju ravnopravno dva načina lečenja : otvoreni i endovaskularni. Prvi je mutilitantniji, teži za bolesnike, a za najrizičnije i starije neprihvatljiv zbog visokog mortaliteta i morbiditeta. S druge strane, on obezbeđuje daleko bolje udaljene rezultate koji se mogu grančiti sa definitivnim izlečenjem. Nasuprot tome endovaskularni tretman je daleko manje invazivan, skopčan sa manje rizika posebno kod visokorizičnih bolesnika, ali sa nedovoljno poznatim udaljenim rezultatima. Ovo istraživanje je imalo za cilj da odgovori na pitanje koji od ove dve metode obezbeđuje bolji kvalitet života u prvih godinu dana od operacije. To je posebno važno imajući u vidu činjenicu da se otvorenom hirurgijom problem definitivno rešava, odnosno da se sve češće radi o mladim radno aktivnim bolesnicima.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Nevene Krstić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 26. 06. 2018. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Tatjana Pekmezović

Prof. dr Dragana Matanović

Prof. dr Vladan Popović

Mentor:

Prof. dr Lazar Davidović
