

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовao комисију: 27. 06. 2022. 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 Митић Игор	редовни професор	Интерна медицина (Нефрологија са клиничком имунологијом) 24.12.2011.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду		председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Проф. др Ђелић Дејан	ванредни професор	Интерна медицина (Нефрологија са клиничком имунологијом) 16.10.2017.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Проф. др Шефик-Букилица Мирјана	ванредни професор	Интерна медицина (Реуматологија) 14.07.2017.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет, Универзитет у Београду		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
4.		
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
5.		
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Соња, Борис, Голубовић		
2. Датум рођења, општина, држава: 11. 08. 1992. Сомбор, Србија		

3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив:  
Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду,
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:  
2017. године, докторске академске студије Клиничка истраживања.

**III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Утицај различитих терапијских модалитета, цитокина и активности болести на бихевиорални статус болесника са реуматоидним артритисом

**IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.

Докторска дисертација је написана на 116 страна. Подељена је у 7 целина и литература: Увод, Предмет и циљ истраживања, Материјал и методе, Статистичка обрада података, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. На почетку дисертације дате су кључне документацијске информације, на српском и енглеском језику, а на крају је дат План третмана података. Дисертација садржи 9 слика, 4 графикона и 30 табела. У литератури је цитирано 233 библиографских јединица.

## V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

**Наслов** докторске дисертације је јасно формулисан, адекватно осликава садржај и тематику докторске дисертације.

У поглављу **Увод** дат је приказ тренутно доступних литературних навода о испитиваној проблематици. Анализа литературних података о актуелној проблематици урађена је кроз 12 целина у оквиру овог поглавља. На самом почетку, након представљања епидемиолошких студија и описа клиничке слике реуматоидног артритиса (РА), дат је осврт на етиологију и патогенезу болести. Представљени су најновији подаци о цитокинима и њиховој улози у настанку болести. Посебно је анализиран коморбидитет депресије и РА, као и актуелни терапијски модалитети у лечењу РА.

*Комисија сматра да је наслов дисертације јасно и прецизно формулисан, док увод приказује савремен преглед проблематике којом се истраживање бави.*

**Предмет и циљеви** истраживања су јасно дефинисани, логични и засновани на добро аргументованим основама те омогућавају доношење конкретних закључака. Односе се на идентификовање присуства депресије и депресивних симптома код пацијената са РА као и на анализу различитих модалитета лечења пацијената са РА на експресију проинфламаторних цитокина и депресију као коморбидитет.

**Хипотезе** су јасно формулисане и адекватно постављене спрам циљева истраживања.

*Комисија сматра да су циљеви и хипотезе јасно и прецизно формулисани и усклађени са актуелном тематиком истраживања.*

Поглавље **Материјал и методе** даје детаљан опис начина формирања групе која је укључена у истраживање. Истраживање је спроведено као студија пресека, проспективног карактера и обухватило је 84 болесника који су испунили критеријуме за укључивање у истраживање. На почетку је наведено место и време истраживања. Затим су дати критеријуми за укључивање односно искључивање испитаника као и детаљан опис примењених анализа и инструмената. Описан је начин задавања као и интерпретације добијених резултата одређеном анализом или инструментом.

*Комисија сматра да су материјал и методе у потпуности у складу са принципима адекватне методологије научно-истраживачког рада.*

У поглављу статистичка обрада података наведен је начин уноса и обраде података применом одговарајућег статистичког пакета. Подаци су обрађени стандардним процедурама дескриптивне и компаративне статистике. У примењеним тестовима граничне вредности вероватноће ризика су на нивоу значајности од 95% ( $p < 0.05$ ) и 99% ( $p < 0.01$ ).

*Комисија сматра да су одабране статистичке методе докторске дисертације у потпуности адекватне и да омогућавају добијање квалитетних и поузданих резултата у складу са постављеним хипотезама.*

У поглављу **Резултати** је на систематичан начин, логичким следом који прати претходно поглавље, дат преглед добијених резултата. Представљање је извршено помоћу табела и графикона, уз кратка текстуална тумачења добијених резултата. Добијени резултати су у складу са постављеним циљевима и хипотезама. Добијени резултати у оквиру докторске дисертације дају оригиналан допринос актуелној тематици. Највећи проценат испитаника нема симптоме депресије, а региструју се статистички значајне разлике између испитаника који узимају конвенционалну терапију са додатком TNF- $\alpha$  ингибитора у односу на испитанике који узимају конвенционалну терапију са додатком IL-6 рецептор антагониста.

*Комисија сматра да су резултати спроведеног истраживања оригинални и приказани на систематичан и прегледан начин.*

**Дискусија** прати логички след излагања, спрам претходна два поглавља. Излагање је прегледно,

уверљиво, написано на разумљив начин. У дискусији резултати су анализирани аргументовано, према поставкама циљевима. Резултати сличних истраживања, добијени из релевантне литературе, упоређени са резултатима добијеним у дисертацији, те се на овај начин добија потпуни увид значаја изведеног истраживања спрема постојећих информација.

*Комисија сматра да је дискусија резултата критички постављена, научно утемељена и уверљива и да указује на кандидатово добро познавање тематике истраживања.*

Поглавље **Закључци** доноси преглед закључака који су логички изведени из добијених резултата и дискусије. Закључци су наведени таксативно и прегледно, одговарају постављеним циљевима дисертације.

*Комисија је мишљења да су закључци уверљиви и да су логично изведени из добијених резултата докторске дисертације.*

У **Литератури** су наведене 233 коришћене библиографске јединице, које су цитиране на адекватан начин. Референце су актуелне у оквиру дате тематике и адекватно одабране у циљу сагледавања целокупне тематике дисертације.

*Комисија сматра да су наводи из литературе актуелни и одговарајући за тему 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 складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

1. **Golubović S, Ilić T, Golubović B, Gajić M, Gajić Z.** The prevalence of depressive symptoms in rheumatoid arthritis Vojnosanitetski pregled (2022) Online First February 2022. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP211125019G> (M23)
2. Golubović B, Gajić Z, Ivetić O, Milatović J, Vuleković P, Đilvesi Đ, **Golubović S**, et al. Factors associated with depression in patients with schizophrenia. Acta Clin Croat. 2020;59(4):605-14. (M23)
3. Bajkin I, **Golubović S**, Ičin T, Stepanović K, Ilić T. May propylthiouracil induce autoimmunorelated immunotoxicity? Vojnosanitetski pregled (2021); Online First June, 2021. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP210429067B> (M23)
4. Knežević V, Čelić D, Azaševac T, **Golubović S**, Sladojević S, Nestorov N, Maksić Đ, Naumović R, Lazarević T, Nešković V. How and when do we use continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in Serbia? – the multicentric survey. Vojnosanitetski pregled (2020); Online First November, 2020. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP191231110K> (M23)

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:**

- Највећи број пацијената са РА (75%) нема симптоме депресије процењене помоћу BDI упитника, док је код преосталих испитаника подједнако заступљена депресија благог интензитета и депресија умереног интензитета.
- Скоро половина испитаника има умерени степен хроничног умора а једна трећина има екстремни степен умора. Чак две трећине испитаника има лош квалитет сна.
- Једна трећина испитаника има умерени степен оштећења функционалног статуса.
- Највећи број испитаника показује низак степен анксиозности (81.9%), док 15.7% испитаника показује умерен степен анксиозности.
- Пацијенти који имају доказано присуство депресивне симптоматологије имају виши степен активности болести, већи степен анксиозности, лошији квалитет сна и виши степен хроничног умора и функционалне онеспособљености.
- Присуство депресивне симптоматологије код пацијената са РА позитивно корелира са већим бројем болних зглобова, вишим степеном интензитета бола израженим на визуелно аналогној скали ( како од стране пацијента, тако и од стране лекара).
- Дужина трајања болести и степен активности болести исказан кроз DAS-28 CRP представљају предикторе настанка депресивне симптоматологије код пацијената са РА.
- Исти параметри позитивно корелирају и са лошијим функционалним статусом болесника и лошијим квалитетом сна.
- Постоји повезаност између вредности IL-6 и TNF-α у серуму са степеном депресивне симптоматологије. Виши нивои депресивности су повезани са већим серумским концентрацијама IL-6 и TNF-α.
- Повишене серумске вредности IL-6 и TNF-α повезане су са већим степеном активности болести, присуством анксиозности, израженијим умором, смањеном функционалношћу и лошијим квалитетом сна.
- Примена IL-6 рецептор антагонисте и TNF-α инхибитора у лечењу пацијената са РА доводи до смањења активности основне болести, постизања бољег функционалног статуса, смањења хроничног умора и бољег квалитета сна, што смањује ризик од развоја депресивне симптоматологије и анксиозности.
- IL-6 рецептор антагониста се показао ефикаснијим у контроли степена активности основне болести и побољшању функционалног статуса, у односу на TNF-α инхибиторе.
- Пацијенти лечени применом IL-6 рецептор антагонисте показују мањи степен хроничног умора, имају бољи квалитет сна и ређу појаву депресивне симптоматологије у односу на пацијенте лечене TNF-α инхибиторима.

## **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:**

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

Кандидаткиња Соња Голубовић показала је аналитичан и темељан приступ у изради докторске дисертације. Након што је успешно обавила истраживање које је предвиђено планом у пријави теме докторске дисертације, урадила је адекватну анализу добијених резултата. Тестирањем на плагијаризам помоћу сервиса Ithenticate утврђен је проценат преклапања од 14%. Интерпретација

<p>результата и њихово тумачење ослоњено на релевантну литературу, допринело је богатој и садржајној дискусији. Дискусија је заснована на добром познавању истраживане научне области. Закључци су утемељени на добијени резултатима и дају одговор на постављене циљеве и хипотезе. Провера подударности текста дисертације са постојећом базом урађена је путем сервиса Ithenticate.</p> <p><i>Комисија сматра да су добијени резултатаи оригинални и репрезентативни, адекватно и јасно приказани, позитивно оцењује начин приказа и тумачења.</i></p>
<p><b>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p> <p>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:</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме? Дисертација је написана у потпуности у складу са предложеним испитивањима и образложењем наведеним у пријави теме.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе? Дисертација садржи све битне елементе оригиналног научног рада неопходне за разумевање обрађене теме и добијених резултата.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци? Може се закључити да присуство депресивне симптоматологије код оболелих од реуматоидног артритиса значајно утиче на исход лечења ових болесника. Узимајући у обзир да бихевиоралне карактеристике често нису у фокусу лечења ових болесника, резултати ове дисертације указују на значај њиховог препознавања и лечења. Ова проблематика није испитивана на овај начин у нашој земљи те добијени резултати представљају оргиналан допринос науци.</p>
<p>4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања? Недостаци дисертације нису уочени.</p>
<p><b>X ПРЕДЛОГ:</b></p> <p>На основу наведеног, комисија предлаже:</p>
<p>а) <b>да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;</b> б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени); в) да се докторска дисертација одбије.</p>

Место и датум:  
Нови Сад, 15.07.2022.

1. Проф. др Игор Митић, редовни професор, председник

2. Проф. др Дејан Ћелић, ванредни професор, члан

3. Проф. др Мирјана Шефик-Букилица, ванредни 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.