

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)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
1. Датум и орган који је именовао комисију: Наставно-научно веће; 25. 04. 2014.
2. Састав комисије са знаком 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: 1. Проф. др Зоран Стошић (председник), редовни професор за ужу научну област Патолошка физиологија; изабран у звање 15.12.2003, запослен у КЦ Војводине и на Медицинском факултету у Новом Саду 2. Доц. др Владан Поповић, доцент за ужу научну област хирургија; изабран у звање 30.09.2010, запослен у КЦ Војводине и на Медицинском факултету у Новом Саду 3. Прим. др сци. мед. Мирјана Ковач, научни сарадник из области медицинских наука за област Клиничка трансфизиологија, запослена на Институту за трансфузију крви Србије у Београду и на Медицинском факултету у Београду
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
1. Име, име једног родитеља, презиме: Биљана, Анђелко, Вучковић
2. Датум рођења, општина, држава: 03. 01. 1976, Нови Сад, Србија
3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Медицински факултет у Новом Саду
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2008. године, студије Клиничке медицине
5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: Медицински факултет у Новом Саду; Повезаност Lp(a) липопротеина и фибринолизног потенцијала код особа са исхемијским цереброваскуларним инсултом; Хемостаза, 20. 07. 2007. год.
6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: Медицина, Интерна медицина
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Поремећај функционалности фибринолизног механизма код болесника са венском тромбозом
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Навести кратак садржај са знаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл: Докторска дисертација је написана на 124 стране, садржи 9 поглавља, илустрована је са 16 слика, 1 фотографијом и 14 графикона. Дисертација садржи и 20 табеларних приказа, а у оквиру литературе приказане су 304 референце.
V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: У уводном делу дисертације детаљно се обрађује проблематика венског тромбоемболизма, као и утицаја поремећаја функционалности фибринолизног система на патофизиолошки механизам настанка ове болести. Садржај уводног дела дисертације указује на завидно познавање проблематике

коју третира предметна дисертација.

ХИПОТЕЗА И ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ПРОБЛЕМА

Дисертација је заснована на хипотези да је учесталост супримиране функционалности фибринолног механизма значајно већа код болесника са венском тромбозом у поређењу са здравим особама, те да супримирана функционалност фибринолизе повећава ризик од настанка венске тромбозе. Такође, постављена је и хипотеза да се болесници оболели од венске тромбозе значајно разликују у односу на концентрацију инхибитора активатора плазминогена-1, али и осталих појединачних чинилаца фибринолног механизма у поређењу са здравим особама, као и да је учесталост 4G/5G PAI-1 генског полиморфизма значајно виша код болесника са венском тромбозом у поређењу са његовом учесталошћу код особа које нису доживеле венски тромбозни инцидент. Изнете хипотезе су јасно формулисане, логичне и засноване су на добро аргументованим основама.

У дисертацији се истражује утицај глобалне функционалности фибринолног механизма, као и утицај његових појединачних чинилаца на патогенетски механизам одговоран за настанак венске тромбозе. Истраживачки проблем је јасно формулисан, заснован на досадашњим сазнањима из литературе и претходним резултатима истраживања самог аутора дисертације.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је спроведено у Центру за лабораторијску медицину Клиничког центра Војводине, у сарадњи са Институтом за молекуларну генетику и генетско инжењерство из Београда. Испитивање је трајало две године и обухватило је 100 болесника који су доживели тромбозу дубоких вена и који су чинили болесничку групу, као и 100 рандомизацијом одабраних здравих испитаника, који никада нису имали тромбозни инцидент и који су чинили контролну групу. Из испитивања су искључене: особе са претходно доказаним поремећајем хемостазног механизма, особе које узимају лекове за које се зна да могу имати утицаја на хемостазни механизам, особе које су имале акутну болест у моменту узорковања крви или 6 недеља пре тога, особе са малигнитетом, труднице, особе са тежим душевним болестима, болестима јетре и бубрега, аутоимуни болестима, као и испитаници који су одбили да потпишу престанак информисаног испитаника. Материјал за истраживање је прикладно одабран, експериментална и контролна група су добро формиране.

У свих испитаника је спроведено детаљно испитивање по утврђеном протоколу. Као тест за процену глобалне функционалности фибринолног механизма кориштено је еуглобулинско време лизе коагулума, док су од појединачних чинилаца одређивани: ткивни активатор плазминогена (t-PA) и тромбином активишући фибринолизни инхибитор (TAFI)-ELISA методом, као и инхибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1)-методом хромогеног субстрата. Генетским испитивањем је утврђено присуство PAI-1 4G/5G генског полиморфизма. Поред тога, у свих испитаника вршено је одређивање: седиментације, ККС, серумске концентрације укупних протеина, урее, креатинина, мокраћне киселине, билирубина, AST, ALT, ALP, γ GT, електролита, времена крварења, aPTT, PT, TT, фибриногена, D-dimera, параметара липидског статуса, Lp(a) липопротеина, хомоцистеина, витамина B12 и фолне киселине. Одређивање свих лабораторијских параметара вршено је на аутоматизованим анализаторским системима. Све коришћене методе су савремене и погодне за проверу постављених хипотеза.

РЕЗУЛТАТИ

Главни резултати дисертације су:

- Болесници који су доживели тромбозу дубоких вена имају значајно дуже време лизе коагулума, односно супримирану функционалност фибринолизе у поређењу са здравим контролама.
- Болесници који су доживели венски тромбозни инцидент имају значајно више концентрације TAFI у поређењу са особама које никада нису имале венску тромбозу уколико се посматрају заједно, а исти резултати се добијају и приликом поређења болесника са изолованом дисталном тромбозом дубоких вена и здравих испитаника, као и приликом поређења болесника са проксималном тромбозом дубоких вена и здравих испитаника. Концентрација овог инхибитора фибринолног процеса значајно је већа и код болесника са провоцираном тромбозом дубоких вена у поређењу са здравим особама, као и код болесника са примарном тромбозом дубоких вена у поређењу са здравим испитаницима.
- Болесници који су доживели провоцирану тромбозу дубоких вена имају значајно више вредности плазминогена у поређењу са здравим особама. Такође, болесници из ове подгрупе имају и значајно више концентрације t-PA.
- Нема значајне разлике у заступљености 4G/4G генотипа између болесника са различитим локализацијама венског тромботског процеса, као ни у заступљености овог генотипа код

провоциране и спонтане тромбозе дубоких вена.

- Супримирана функционалност фибринолизног механизма троструко повећава ризик за настанак тромбозе дубоких вена. Пoviшен ниво PAI-1 нема утицаја на ризик од настанка овог обољења, као ни повишен ниво t-PA антигена. Пoviшена концентрација TAFI више од двоструко повећава ризик од настанка венске тромбозе, док PAI-1 4G/5G генотип не утиче на овај ризик.

ДИСКУСИЈА

Дискусија је написана на 16 страна, исцрпно и детаљно. У дискусији кандидат аргументовано и критички анализира сопствене резултате истраживања и пореди их са подацима из литературе. Добијени резултати јасно су тумачени, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. Литературни подаци су критички одабрани, актуелни и релевантни за извођење правилних закључака.

ЗАКЉУЧЦИ

На основу резултата истраживања изведени су следећи главни закључци:

- Болесници са изолованом дисталном тромбозом дубоких вена, као и болесници са провоцираном тромбозом дубоких вена имају супримирану функционалност фибринолизног механизма у поређењу са здравим особама
- Ниво плазминогена и t-PA антигена значајно су виши код болесника са провоцираном венском тромбозом него код здравих особа
- Нема разлике у нивоу PAI-1 између болесника који су доживели венску тромбозу и здравих особа
- Ниво TAFI значајно је виши код болесника са провоцираном, као и код болесника са изолованом дисталном тромбозом дубоких вена у поређењу са здравим особама
- Не постоји разлика у заступљености 4G/5G PAI-1 полиморфизма између болесника са венском тромбозом и здравих испитаника
- Супримирана функционалност фибринолизног механизма троструко повећава ризик од настанка тромбозе дубоких вена
- Пoviшен ниво TAFI двоструко повећава ризик од настанка тромбозе дубоких вена.
- 4G/5G PAI-1 полиморфизам нема утицаја на ризик за настанак венског тромбоемболизма.

Закључци су реални, логични и засновани на изнетим резултатима истраживања.

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. Vučković B, Đerić M, Ilić T, Čanak V, Kojić-Damjanov S, Žarkov M, Čabarkapa V. Fibrinolytic Parameters, Lipid Status and Lp(a) Lipoprotein in Ischemic Stroke Patients. *Srp Arh Celok Lek* 2010; 138(Supl 1):12-17.
2. Vučković B, Čabarkapa V, Ilić T, Salatić I, Lozanov-Crvenković Z, Mitić G. Clinical significance of determining plasma homocysteine: case-control study on arterial and venous thrombotic patients. *CMJ* 2013, 54:480-8.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу резултата истраживања изведени су следећи главни закључци:

- Болесници са изолованом дисталном тромбозом дубоких вена, као и болесници са провоцираном тромбозом дубоких вена имају супримирану функционалност фибинолизног механизма у поређењу са здравим особама
- Ниво плазминогена и t-РА антигена значајно су виши код болесника са провоцираном венском тромбозом него код здравих особа
- Нема разлике у нивоу PAI-1 између болесника који су доживели венску тромбозу и здравих особа
- Ниво TAFI значајно је виши код болесника са провоцираном, као и код болесника са изолованом дисталном тромбозом дубоких вена у поређењу са здравим особама
- Не постоји разлика у заступљености 4G/5G PAI-1 полиморфизма између болесника са венском тромбозом и здравих испитаника
- Супримирана функционалност фибринолизног механизма троструко повећава ризик од настанка тромбозе дубоких вена
- Повећан ниво TAFI двоструко повећава ризик од настанка тромбозе дубоких вена.
- 4G/5G PAI-1 полиморфизам нема утицаја на ризик за настанак венског тромбоемболизма.

Закључци су реални, логични и засновани на изнетим резултатима истраживања.

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 целовито уз коришћење великог броја графикана, дијаграма и табела. Приказане табеле су добро креиране и информативне. Добијени резултати су јасно тумачени, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. У целини начин приказа и тумачење резултата истраживања заслужују позитивну оцену.

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
2.	Да ли дисертација садржи све битне елементе
3.	По чему је дисертација оригиналан допринос науци
4.	Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања
X	ПРЕДЛОГ:
<p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже: На основу вредновања појединих делова дисертације, као и на основу укупне оцене дисертације Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду да се докторска дисертација асист. др Биљане Вучковић под насловом: ПОРЕМЕЋАЈ ФУНКЦИОНАЛНОСТИ ФИБРИНОЛИЗНОГ МЕХАНИЗМА КОД БОЛЕСНИКА СА ВЕНСКОМ ТРОМБОЗОМ,</p>	

датум:

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф др Зоран Стошић
2. Проф. др Владан Поповић
3. Прим. др сци. мед. Мирјана Ковач

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