

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

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
<ol style="list-style-type: none"> 1. Датум и орган који је именовао комисију: Наставно-научно веће; 28.03.2016. године 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: <ol style="list-style-type: none"> 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. Проф. др Милена Митровић, ванредни професор за за ужу научну област Интерна медицина (Ендокринологија и болести метаболизма); изабрана у звање 10.10.2014., запослена у КЦ Војводине и на Медицинском факултету у Новом Саду 3. Проф. др Александар Ђукић, редовни професор за ужу научну област Патолошка физиологија; изабран у звање 2009. године; Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Име, име једног родитеља, презиме: Романа, Радивој, Мијовић 2. Датум рођења, општина, држава: 23.08.1971., Осиек, Хрватска 3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Медицински факултет у Новом Саду; доктор медицине 4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2007/08. година, студије Клиничке медицине 5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: 6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Испитивање ендотелне дисфункције и постојања резистенције на антитромбоцитну терапију код болесника са типом 2 дијабетес мелитуса
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Навести кратак садржај са знаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.
Докторска дисертација је написана на 208 страна, садржи 8 поглавља, илустрована је са 8 слика и 19 графикона. Дисертација садржи и 50 табеларних приказа, а у оквиру литературе приказано је 347 референци.
V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
НАСЛОВ РАДА је јасно формулисан, прецизан и у складу са тематиком и садржајем дисертације.

УВОДНИ ДЕО дисертације детаљно обрађује савремена сазнања о патофизиолошким механизмима развоја макроваскуларне болести у дијабетес мелитусу тип 2 (Т2ДМ). Објашњени су утицаји хипергликемије, инсулинске резистенције, инфламације и дислипидемије на механизам настанка ендотелне дисфункције у типу 2 дијабетес мелитуса. Осим тога, детаљно је објашњен процес настанка атеросклерозе те специфична повезаност процеса инфламације, коагулације и тромбозе у типу 2 дијабетес мелитуса. Такође су изнета и најновија сазнања о биомаркерима васкуларног ендотела. Описани су детаљно механизми поремећаја функције тромбоцита у дијабетес мелитусу тип 2, њихова проинфламаторна и проатеросклеротска улога као и основе примарне и секундарне превенције атеротромбозе код ових болесника која се спроводи антиромбоцитном терапијом са посебним освртом на терапију тиенопиридинима.

Садржај уводног дела дисертације указује на завидан ниво познавања проблематике коју третира предметна дисертација.

ХИПОТЕЗА И ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ПРОБЛЕМА

Дисертација је заснована на хипотези да су вредности биолошких маркера ендотелне активације, активације и агрегабилности тромбоцита у болесника са болешћу артеријских крвних судова у типу 2 дијабетес мелитуса повишени у односу на њихове вредности у здравој популацији. Такође, постављена је и хипотеза да у дијабетичној популацији болесника постоји значајно већа учесталост резистенције на примењену антиромбоцитну терапију тиенопиридинима, него у недијабетичној популацији болесника.

Истраживачки проблем је дефинисан чињеницом да проатерогени и проинфламаторни поремећаји у типу 2 дијабетес мелитуса нарушавају хомеостазу тромбоцита и васкулног ендотела што у значајној мери доприноси настанку дијабетичне макроангиопатије као и настанку атеротромбозних компликација. Стога и комплексан терапијски приступ у лечењу типа 2 дијабетес мелитуса у циљу успостављања гликорегулације, корекције бројних метаболичких поремећаја и модификације придружених фактора ризика за настанак атеросклерозе, подразумева и примену антиромбоцитне терапије у циљу примарне или секундарне превенције атеротромбозних компликација. Болесници са Т2ДМ издвајају се као група са посебним ризиком за рецидивантне атеротромбозе што може бити условљено и резистенцијом на примењену антиромбоцитну терапију. Стога је и циљ ове дисертације био да се испитају механизми ендотелне дисфункције као и учесталост и степен резистенције на антиромбоцитну терапију у болесника са типом 2 дијабетес мелитуса

Изнете хипотезе су јасно формулисане, логичне и засноване су на добро аргументованим основама.

Истраживачки проблем је јасно формулисан, заснован на досадашњим сазнањима из литературе и претходним резултатима истраживања самог аутора дисертације.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање, дизајнирано као опсервациона проспективна студија, је спроведено у Клиничком центру Војводине, у периоду од јануара 2013. до децембра 2015. године. У испитивање је укључено 100 испитаника оба пола, код којих је претходно потврђено постојање неке од клиничких манифестација болести артеријских крвних судова (исхемијска болест срца, цереброваскуларна болест, периферна артеријска болест) који као антиромбоцитну терапију узимају тиенопиридински препарат, клопидогрел (у трајању од најмање три недеље пре укључивања у студију), са или без пратеће терапије аспирином. Од тога, 50 укључених испитаника је имало дијагнозу дијабетес мелитуса типа 2, а 50 су били болесници без дијабетеса. Контролну групу је чинило 30 клинички и биохемијски здравих испитаника, непушача који су према полној и доброј структури одговарали испитиваним групама болесника. У испитивање нису укључене особе код којих је дошло до промене у врсти и/или дози досадашње терапије оралним антидијабетицима као ни могуће удружене терапије хиполипемичима уназад три месеца. Такође, у испитивање нису укључене особе са претходно клинички верификованим малигним обољењем, аутоимунским обољењем, инсуфицијенцијом јетре, терминалном инсуфицијенцијом бубрега, неком од акутних компликација дијабетес мелитуса,

испитаници на терапији кортикостероидима и другим имunosупресивима, оралним контрацептивним средствима, хормонском супституционом терапијом, тј. медикаментном терапијом која може утицати на ниво серумских биомаркера ендотелне дисфункције, као и испитаници на антикоагулантној терапији. Осим тога, у испитивање нису укључене труднице, особе са израженом анемијом ($Hb < 10$ г/дл), и тромбоцитопенијом ($< 100 \times 10^9/л$) те драстичном променом у досадашњем нивоу физичке активности, у телесној маси и исхрани у последња три месеца као и активни пушачи и они који конзумирају алкохол. У испитивање нису укључене особе млађе од 18 година, као ни испитаници који нису пристали на укључивање својим потписом сагласности за учешће у студији.

Материјал за истраживање је прикладно одабран, експерименталне и контролна група су добро формиране.

У испитаника је спроведено испитивање по утврђеном протоколу. Свим испитаницима су извршена антропометријска мерења, а након припреме у виду преконоћног дванаесточасовног гладовања, у јутарњим часовима након мировања од пола сата, свим испитаницима је извршено узимање узорака венске крви из кубиталне вене. Свим испитаницима су на аутоматизованим анализаторским системима одређивани параметри метаболизма глукозе, липидског статуса, параметри инфламације, ККС, тромбоцитни показатељи и параметри коагулације. Као показатељи ендотелне активације одређиване су серумске концентрације солубилног Е-селектина (sE-selektin), ELISA методом (R&D Systems, Inc. Minneapolis, USA) и Фон Вилебрандовог фактора (vWFAg), имунотурбидиметријском методом на коагулационом анализатору Siemens Healthcare Diagnostics, Немачка. У циљу утврђивања степена активације тромбоцита одређивана је серумска концентрација солубилног P-селектина (sP-selektin) ELISA методом (R&D Systems, Inc. Minneapolis, USA). Агрегабилност тромбоцита је одређивана импедантном агрегометријом (Multiple Electrode Aggregometry - MEA) на Multiplate анализатору, Dynabyte, Минхен, Немачка. Базална агрегабилност тромбоцита процењивана је ТРАП тестом, резидуална агрегабилност тромбоцита под терапијом клопидогрела АДП тестом, резидуална агрегабилност тромбоцита под терапијом аспирина, АСПИ тестом. Индивидуални одговор на примењену антиагрегациону терапију је процењиван и на основу процента снижења базалне агрегабилности тромбоцита (%CAT) након примењене антиагрегационе терапије што је израчунато следећим формулама: процена антиагрегационог ефекта клопидогрела, $\%CAT_{адп} = 100 \times (1 - АДП/ТРАП)$ и процена антиагрегационог ефекта аспирина, $\%CAT_{аспи} = 100 \times (1 - АСПИ/ТРАП)$. Одређивање свих лабораторијских параметара вршено је у Центру за лабораторијску медицину, Клиничког центра Војводине.

Све коришћене методе су савремене и погодне за проверу постављених хипотеза.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати студије указују на постојање значајно повишених концентрација циркулишућих биомаркера ендотелне активације, sE-selektina и vWFAg-a, повишеног нивоа биомаркера тромбоцитне активације, sP-selektina, повишеног процента ретикулисаних тромбоцита (%rP), маркера тромбоцитног промета, као и високог степена резидуалне агрегабилности тромбоцита под терапијом клопидогрелом удружено са вишим степеном резистенције на ову врсту антиагрегационе терапије код болесника са типом 2 дијабетес мелитуса у односу на болеснике са артеријским исхемијским обољењем без дијабетеса. Код болесника са типом 2 дијабетес мелитуса, уочен је тренд учесталијег понављања исхемијских напада у односу на болеснике без дијабетеса, а што је условљено значајно вишим степеном резидуалне агрегабилности тромбоцита под терапијом клопидогрелом. Испитивањем је утврђено да је у групи дијабетичара присутан специфичан метаболичко-инфламаторни статус који се огледа у постојању гојазности, висцералног типа, присуства инсулинске резистенције, хиперинсулинемије, хипергликемије, дислипидемије и хроничне инфламаторне компоненте ниског степена. У ових болесника постоји значајно виши степен ендотелне и тромбоцитне активације уз постојање хиперкоагулабилности у односу на испитанике без дијабетеса. Анализом низа метаболичких, инфламаторних, тромбоцитних и ендотелних параметара, утврђено је постојање повезаности неповољног метаболичког статуса, ендотелне дисфункције, инфламације и активације тромбоцита, како међусобно, тако и са степеном агрегабилности тромбоцита под дејством терапије клопидогрела и одговором на ову врсту антитромбоцитне терапије у групи болесника са типом 2 дијабетес мелитуса.

Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно и графички. Подељени су у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају претходно текстуално објашњене елементе. Може се закључити да су резултати по постављеним задацима јасно приказани, научно значајни и разумљиви.

ДИСКУСИЈА

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

Закључци су прецизни, јасно формулисани, приказани прегледно и утемељени на резултатима истраживања.

ЛИТЕРАТУРА

Литература је дата прегледно, савремено и релевантно. Кандидат је користио литературу која је повезана са предметом истраживања и која са различитих аспеката проучава описану проблематику у дисертацији.

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. **Mijovic R**, Kovacevic N, Zarkov M, Stosic Z, Cabarkapa V, Mitic G. Reticulated platelets and antiplatelet therapy response in diabetic patients. J Thromb Thrombolysis 2015;40(2):203–10. **M 23**
2. Cabarkapa V, **Mijovic R**, Stosic Z, Curic N, Zeravica R, Ilinčić B. Estimation of Glomerular Filtration Rate From Serum Cystatin C and Creatinine in Patients with Thyroid Dysfunction. J Med Biochem 2012;31(2): 88-93. **M 23**
3. Ilinčić B, Đerić M, Stošić Z, Stokić E, Živanović Ž, Nikolić S, **Mijović R**, Popović Đ, Čabarkapa V. Association between Insulin-like growth factor 1 and biomarkers of endothelial dysfunction and vascular inflammation in obese women. Arch. Biol. Sci. 2015;67(4):1339-47. **M23**
4. Žeravica R, Čabarkapa V, Ilinčić B, Sakač V, **Mijović R**, Nikolić S, Stošić Z. Plasma endothelin-1 level, measured glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in diabetic nephropathy. Ren Fail. 2015;37(4):681-6. **M23**
5. Ilinčić B, Crnobrnja V, **Mijović R**, Zeravica R, Jakovljević A, Kadić V. Polyostotic Paget's disease of bone: diagnostic dilemma in detection of bone metastases from prostate cancer. Med Pregl. 2012;65(7-8):337-40. **M51**

<p>VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА</p>
<p>На основу резултата истраживања изведени су следећи главни закључци:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Концентрације циркулишућих биомаркера ендотелне активације, sE-selektina и vWFAg-a, значајно су повишене код болесника са болешћу артеријских крвних судова у типу 2 дијабетес мелитуса у односу на њихове концентрације код здравих испитаника. - Серумска концентрација солубилног биомаркера тромбоцитне активације, sP-selektina, значајно је повишена код болесника са болешћу артеријских крвних судова у типу 2 дијабетес мелитуса у односу на њихове концентрације код здравих испитаника. - Процент ретикулисаних тромбоцита, %rP, маркера тромбоцитног промета, као и концентрације биомаркера ендотелне и тромбоцитне активације, sE-selektina, vWFAg-a и sP-selektina, значајно су повишене у групи болесника са болешћу артеријских крвних судова у типу 2 дијабетес мелитуса у односу на групу испитаника без дијабетеса. - Није било статистички значајне разлике у нивоу базалне агрегабилности тромбоцита мерене ТРАП тестом, између група испитаника са типом 2 дијабетес мелитуса, испитаника без дијабетеса и контролне групе здравих испитаника. - Код болесника са типом 2 дијабетес мелитуса, постоји тренд значајно веће учесталости резистенције на примењену антиромбоцитну терапију тиенопиридинима у односу на недијабетичну популацију, тј. уочен је тренд учесталијег понављања исхемијских напада у односу на болеснике без дијабетеса, а што је условљено значајно вишим степеном резидуалне агрегабилности тромбоцита под терапијом клопидогрелом. - Болесници са типом 2 дијабетес мелитуса имали су знатно виши степен резистенције на антиромбоцитну терапију клопидогрелом у односу на болеснике без дијабетеса, процењене степеном резидуалне агрегабилности тромбоцита, АДП тест, као и процентом снижења укупне базалне агрегабилности тромбоцита, %САТадп, методом импедантне агрегометрије. - Међусобна повезаност испитиваних биомаркера ендотелне и тромбоцитне активације (sE-selektina, vWFAg-a, sP-selektina), као и маркера промета тромбоцита (%rP) са метаболичко-инфламаторним параметрима и са индикаторима одговора на антиагрегациону терапију, може указивати на то да неповољан метаболички миље дијабетичара може бити један од доприносних фактора лошем одговору на антиромбоцитну терапију клопидогрелом. - С обзиром на утврђени високи степен резистенције на антиромбоцитну терапију тиенопиридинима, као и тренд учесталијег понављања исхемијских напада у болесника са типом 2 дијабетес мелитуса у односу на болеснике без дијабетеса, а што је условљено значајно вишим степеном резидуалне агрегабилности тромбоцита под терапијом, у болесника са типом 2 дијабетеса би било добро евалуирати одговор на примењену тиенопиридинску антиромбоцитну терапију, а све у циљу њене оптимизације у ових болесника.
<p>VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.</p>
<p><i>Резултати истраживања су приказани прегледно и целовито уз коришћење потребног броја графикана, дијаграма и табела. Сви прилози су добро креирани, јасни и информативни, те омогућавају боље сагледавање и тумачење добијених резултата. Добијени резултати су јасно тумачени, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. У целини начин приказа и тумачење резултата истраживања заслужују високо позитивну оцену.</i></p>
<p>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE 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</p>

концизне одговоре на 3. и 4. питање:
1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме <i>Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме кандидата.</i>
2. Да ли дисертација садржи све битне елементе <i>Дисертација садржи све битне елементе потребне за спровођење овог истраживања, а на основу којих би се рад могао и поновити.</i>
3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци Дисертација ИСПИТИВАЊЕ ЕНДОТЕЛНЕ ДИСФУНКЦИЈЕ И ПОСТОЈАЊА РЕЗИСТЕНЦИЈЕ НА АНТИТРОМБОЦИТНУ ТЕРАПИЈУ КОД БОЛЕСНИКА СА ТИПОМ 2 ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСА по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима претставља допринос медицинској научној мисли пре свега у сагледавању патофизиолошких механизма ендотелне дисфункције као и учесталости и степена резистенције на антитромбоцитну терапију у болесника са типом 2 дијабетес мелитуса.
4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања <i>Дисертација нема већих недостатака који би битно умањили њену вредност и утицали на резултат истраживања.</i>
X ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже: На основу вредновања појединих делова дисертације, као и на основу оцене дисертације у целини Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду, да се докторска дисертације др Романе Мијовић под насловом: ИСПИТИВАЊЕ ЕНДОТЕЛНЕ ДИСФУНКЦИЈЕ И ПОСТОЈАЊА РЕЗИСТЕНЦИЈЕ НА АНТИТРОМБОЦИТНУ ТЕРАПИЈУ КОД БОЛЕСНИКА СА ТИПОМ 2 ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСА прихвати и да се омогући спровођење поступка јавне одбране.
<ul style="list-style-type: none"> - да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана - да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни односно измени) или - да се докторска дисертација одбија

датум: 10.05.2016.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф др Зоран Стошић
2. Проф. др Милена Митровић
3. Проф. др Александар Ђукић

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