

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 27.07.2020	
Орг. јед.	Бређност
05	6096-1

**1. ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**  
**О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ**  
**ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 15.07.2020. године, одлуком број IV-03-473/26 године, формирана је комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Александра Јевтића, под називом: „Хипербарична оксигенација и статини у третману сепсе пацова“ у следећем саставу:

1. Доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. Доц. др Олгица Михаљевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;
3. Проф. др Маја Шурбатовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Анестезиологија и интензивно лечење*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Александра Јевтића и подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

## ИЗВЕШТАЈ

### 2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Александра Јевтића под насловом „Хипербарична оксигенација и статини у третману сепсе пацова“ урађена под коменторством проф. др Жељка Мијаиловића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести и проф. др Владимира Живковића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија представља оригиналну студију која се бави значајем примене хипербаричне оксигенације и лекова из групе статина у лечењу сепсе.

Основни циљ овог истраживања је испитивање ефеката примене хипербаричне оксигенације и администрације лекова из групе статина, као и њихове комбиноване употребе на биохемијске и клиничке показатеље сепсе и стопу преживљавања у експерименталном моделу на пацовима.

Упркос све већем броју научних сазнања у збрињавању особа оболелих од сепсе и примене адекватних терапијских модалитета, инциденца овог обољења још увек је висока у свету. Тешка сепса представља сепсу удружену са дисфункцијом органа, присуством хипотензије, хипоперфузије са појавом лакатне ацидозе, олигурије или поремећаја менталног статуса. Синдром мултипле органске дисфинкције (MODS) дефинисан је као оштећење више органа или органског система када се хомеостаза не може одржати без адекватне терапијске интервенције. Док септички шок подразумева тешку сепсу удружену са перзистирајућом хипотензијом која не пролази и након адекватне надокнаде течности, уз присутне знаке хипоперфузије ткива. Патогенеза сепсе карактерише се сложеним и динамичким реакцијама које су покренуте истовремено на различитим нивоима хомеостатских механизма, а укључују реакције имунског система, поремећаје у коагулацији, неуроендокрину активацију, промене на ендотелу и ослобађање велике количине кисеоничних радикала.

Налази експерименталних и клиничких студија су показали да је хипербарична оксигенација данас широко прихваћена терапијска и дијагностичка метода, која се примењује у терапији великог броја обољења. Новије студије показале су да хипербарична

(ХБО) оксигенација има изузетно велики значај у лечењу дијабетесних улцерација стопала, побољшавању исхода након можданог удара, инфаркта миокарда, некротичних инфекција меких ткива и упорних остеомијалитиса. Поред претходно наведених обољења која одлично реагују на примену ХБО терапије, такође данас ХБО терапија има великог доприноса у побољшавању исхода сепсе.

Статини су, до данас, најмоћнији лекови за снижавање холестерола, тј. врло ефикасни у терапији хиперхолестеролемије. Они представљају специфичне, конкуритивне и реверзибилне инхибиторе HMG-CoA редуктазе (ензим који катализује кључну реакцију у синтези холестерола, претварање хидроксиетил-глутарила у мевалонат). Међутим, осим учинка на синтезу холестерола, статини имају и бројне друге улоге као што је антиинфламаторно дејство, имуномодулаторно, антиоксидативно, антикоагулационо и ендотел-стабилизујуће дејство.

Резултати овог истраживања су показали да је једино антибиотска терапија, самостално или у комбинацији са ХБО терапијом, била повезана са редукцијом сепса скоро односно ремисијом клиничког тока сепсе код испитиваних пацова.

## **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Прегледом литературе прикупљене претраживањем биомедицинских база података „SCIndex“, „Scopus“, „PubMed“, „Medline“ и „KoBSON“, помоћу следећих кључних речи: „sepsis“, „hyperbaric oxygen therapy“, „oxidative stress“, „isolated rat heart“, „inflammation“, нису пронађене студије аналогног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Александра Јевтића под називом: „Хипербарична оксигенација и статини у третману сепсе пацова“ представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Кратка биографија кандидата**

Александар Јевтић је рођен 25.12.1981. године у Смедереву. Основно и средње образовање, Трећа београдска гимназија је завршио у Београду. Медицински факултет Универзитета у Београду је завршио 2008. године са просеком 8,69. Специјалистичке

академске студије Менаџмент у здравству је завршио на Факултету Организационих наука у Београду са просечном оценом 8,33. Специјализацију из области Ортопедија и трауматологија завршио је 2015 године на Војномедицинској академији у Београду са одличном оценом. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 2013. године, а усмени докторски испит је положио 2015. године. Професионалну каријеру започео је у школи резервних официра коју је завршио 2008. године као први у класи са просечном оценом 9,33. У Војску Србије је примљен 2008 године и почео каријеру као наставник на предмету Санитетска тактика, а тренутно има чин чин мајора санитетске службе Војске Србије. Након положеног специјалистичког испита постављен је на дужност одељенског лекара у Клиници за ортопедију и трауматологију Војномедицинске академије. Реодвни је члан Српског лекарског друштва и Америчке академије ортопедских хирурга. У наставно звање асистента на предмету ортопедска хирургија и трауматологија изабран је 01.10.2018. године.

#### **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

1. **Jevtic A**, Zivkovic V, Milinkovic M, Mijailovic Z, Draginic N, Andjic M, Milojevic Samanovic A, Bolevich S, Jakovljevic V. The effects of hyperbaric oxygenation on cardiodynamics and oxidative stress in rats with sepsis. *Vojnosanit Pregl.* 2019. doi: 10.2298/VSP191026142J. **M23**
2. **Jevtic A**, Todorovic M, Ostojic G, Vasilijic S, Pavlovic M, Balint B. Autologous transfusions for elective surgery – from existing approaches to upcoming challenges. *Vojnosanit Pregl.* 2017;74(7):676-80. **M23**
3. Milicevic S, **Jevtic A**, Stepic N. The influence of the skin tumors excision width in the postoperative facial asymmetry. *Vojnosanit Pregl.* 2018. doi: 10.2298/VSP180613129M. **M23**

#### **2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Спроведено истраживање је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви

истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном у пријави тезе.

Докторска дисертација кандидата Александра Јевтића написана је на 146 страна, има 21 табелу, 48 графикана, 2 слике и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. У поглављу Литература адекватно је цитирано 235 библиографских јединица из домаћих и страних научних публикација.

У уводном делу кандидат је цитирајући релевантну литературу на јасан и прецизан начин, објаснио досадашња сазнања о сепси, патогенези сепсе, дијагностици и лечењу, као и о улози хипербаричне терапије у савременој медицини и њен историјски развој и терапијској примени статина. Посебна пажња је посвећена могућностима за употребу хипербаричне терапије и статина у лечењу сепсе, приказу и објашњењу досадашњих експерименталних сазнања и клиничких искустава.

Циљеви истраживања и хипотеза студије се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је потом детаљно описао методологију извођења истраживања, а материјал и методе рада су јасно и прецизно написани и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Истраживање представља експерименталну студију на животињама и анималном материјалу *in vivo* и *ex vivo*. У раду са животињама су поштовани принципи етичности који се базирају на одредбама важећих директива. Пацови су пре отпочињања експерименталног протокола методом случајног избора били разврстани у 1 контролну и 6 експерименталних група (10 пацова по групи/подгрупи). Група која се подвргава третману статинима била је подељена у три подгрупе у зависности од тога који су статини примењени путем интраперитонеалне једнодневне апликације након потврде сепсе. Статини чији је ефекат испитиван у овом истраживању су аторвастатин, симвастатин и росувастатин. Група на третману ХБО и статинима обухватила је три подгрупе, тј. комбинацију третмана хипербаричном оксигенацијом и статинима.

Резултати истраживања су приказани систематично и јасно, кроз одговарајући број табела (17) и графика (48). Резултати указују да је једино антибиотска терапија самостално или у комбинацији са ХБО била повезана са редукцијом сепса скора односно ремисијом клиничког тока сепсе код испитиваних пацова.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је образложена ефикасност примене хипербаричне терапије, статина и антибиотика, као и њихове комбиноване примене у терапији сепсе. Такође, образложени су ефекти примењене терапије на маркере инфламације, функцију срца и биомаркере оксидационог стреса и елементе антиоксидационе заштите.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Александра Јевтића под називом „Хипербарична оксигенација и статини у третману сепсе пацова“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. На примењеном моделу сепсе једино је антибиотска терапија самостално или у комбинацији са ХБО била повезана са редукцијом сепса скора односно ремисијом клиничког тока сепсе код испитиваних пацова.
2. Примена антибиотске терапије као и њено удружено дејство са ХБО је било повезано са смањеним вредностима свих испитиваних биохемијских показатеља сепсе што је у корелацији са претходним клиничким показатељима.
3. У испитиваном експерименталном моделу сепса није узроковала промене у функцији и перфузији изолованог срца пацова. Поред тога, примењени терапијски маневри (антибиотици, хипербарична оксигенација, статини или њихова комбинација) нису остварили значајан ефекат на рад срца који иначе није одступао од вредности код здравих животиња. Постигнути резултати из *ex vivo* експеримената су у потпуној корелацији са ултразучним налазима и потврђују их.
4. У проучаваном моделу сепсе је присутан поремећај срчане и системске оксидационе равнотеже чиме се повећава ризик од настанка оксидационих субцелуларних оштећења. Најефикаснији терапијски протокол у смислу корекције оксидационог налаза је била самостална или удружена примена ХБО и антибиотика будући да је у овим случајевима забележена најмања продукција мерених про-оксиданаса и највећа активност ензима антиоксидационе заштите.

5. Испитивани модел сепсе је био повезан са повишеном продукцијом свих испитиваних цитокина чиме је потврђен значај инфламације у овом патофизиолошком процесу. Осим тога, најделотворнији терапијски утицај у виду редукције производње ових инфламаторних биомаркера је показала антибиотска терапија примењена самостално или у комбинацији са хипербаричном оксигенацијом.
6. Сумарно анализирано, добијени налази указују да се оправданост употребе ХБО у третману сепсе може разматрати пре свега у склопу адјувантног терапијског приступа са каузалном антибиотском терапијом. За потврду ових резултата су међутим потребна даља и комплекснија истраживања.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата резултата у теорији и пракси**

Резултати приказани у овом истраживању бацају ново светло на примену хипербаричне оксигенације у терапији сепсе и указују смер будућих истраживања у расветљавању ефеката примењених терапијских процедура.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати ове докторске дисертације објављени су у међународном часопису категорије M23 .

1. **Jevtic A, Zivkovic V, Milinkovic M, Mijailovic Z, Draginic N, Andjic M, Milojevic Samanovic A, Bolevich S, Jakovljevic V.** The effects of hyperbaric oxygenation on cardiodynamics and oxidative stress in rats with sepsis. *Vojnosanit Pregl.* 2019. doi: 10.2298/VSP191026142J. **M23**

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Александра Јевтића под насловом: „Хипербарична оксигенација и статини у третману сепсе пацова“, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање адекватно и прецизно спроведено, као и да је засновано на савременим сазнањима и адекватно осмишљеној методологији.

Добијени резултати су прегледни, валидни и јасно и адекватно продискутовани. Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Александра Јевтића, урађена под коменторством проф. др Жељка Мијаиловића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести и проф. др Владимира Живковића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија представља оригиналну студију која се бави значајем примене хипербаричне оксигенације и лекова из групе статина у лечењу сепсе. Резултати овог истраживања доприносе разумевању ефеката примеме хипербаричне оксигенације у сепси и пружају могућности за адекватније методе лечења сепсе у клиничкој пракси.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом: „Хипербарична оксигенација и статини у третману сепсе пацова“ кандидата Александра Јевтића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

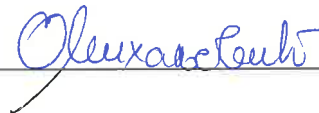


## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ


**Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник

  
\_\_\_\_\_

**Доц. др Олгица Михаљевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

  
\_\_\_\_\_

**Проф. др Маја Шурбатовић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Анестезиологија и интензивно лечење, члан

  
\_\_\_\_\_

У Крагујевцу, 16.07.2020. године