

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовао комисију: 23.12.2022. 10. седница Наставно-научног већа Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. проф. др Драган Драшковић	редовни професор	Судска медицина, 01.07.2009.г.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		председник
установа у којој је запослен		функција у комисији
2. проф. др Горан Стојиљковић	редовни професор	Судска медицина, 01.02.2017.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		члан
установа у којој је запослен		функција у комисији
3. проф. др Сузана Матејић	редовни професор	Судска медицина, 12.11.2015.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Приштини, седиште у Косовској Митровици		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: <b>Далибор (Јелисија) Недић</b>		
2. Датум рођења, општина, држава: 20.01.1972. Добој, Босна и Херцеговина		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет Универзитета у Београду, доктор медицине, Медицински факултет Универзитета у Бањалуци, магистар медицинских наука		
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2018/19. Докторске академске студије, Клиничка истраживања		
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: <b>Постмортална имунохистохемијска дијагностика дифузне аксонске лезије у случајевима краниocereбралног повређивања</b>		

#### **IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикана и сл.  
Докторска дисертација садржи сљедећих седам поглавља:

1. Увод – написан на 38 стр. укључујући 7 слика, 7 табела и један графикон.
  2. Циљеви и хипотезе истраживања (1 стр.) Приказани циљеви су постављени у односу на податке приказане у уводном поглављу, из којих проистичу основне хипотезе истраживања;
  3. Материјал и методе истраживања (9 стр.) У овом поглављу детаљно су описани материјали, методе, начин одабира узорка и места истраживања, у којем је шест слика.
  4. Резултати (105 стр.), приказани текстуално, са 153 слике, 20 графикана и 14 табела.
  5. Дискусија (16 стр.), са детаљном анализом добијених резултата и поређење са публикованим студијама.
  6. Закључци (1 стр.), су изведени из добијених резултата дисертације.
  7. Литература (20 стр.) са укупно 252 референце, наведене према Ванкуверским правилима.
- На почетку докторске дисертације дата је кључна документација са изводом на српском и енглеском језику. Дисертација је написана на 190 страна А4 формата, садржи 166 слика, 21 табела, 21 графикон, 252 литературна навода.

#### **V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

**Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан, у складу са садржајем рада.**

У поглављу **Увод** разматра се проблем и особине краниocereбралног повређивања са нагласком на дифузну аксонску лезију као веома чест али и непрепознат тип повреда главе. Појашњава се појам и карактеристике аксонског повређивања, биомеханичке и патомор-фолошке особине те механизам њеног настанка, могућности дијагностиковања са посебним освртом на  $\beta$  амилоид прекурсор протеин (ВАПП) као имуномаркер ове озледе. Такође разматра се могућа веза између аксонске лезије и траумом узрокованих микрокрварења у бијелој маси. На крају наглашава се велики судскомедицински значај аксонске лезије.

**Овај део тезе написан је јасно, систематично, пружа свеобухватан увид у истраживану проблематику и даје потребну основу за праћење осталих поглавља рада.**

#### **Циљеви истраживања су:**

1. Утврдити присуство дифузне аксонске лезије у случајевима надживљавања краћег од два сата.
2. Испитати учесталост и топографску дистрибуцију аксонске лезије код смртно страдалих у акцелерацијско-децелерацијским механизмима.
3. Испитати повезаност аксонске лезије са другим врстама тупе краниocereбралне повреде.
4. Испитати постојање удружености дифузне аксонске лезије са трауматским церебралним микрокрварењима.

#### **Радне хипотезе су:**

1. Имунохистохемијско бојење на ВАПП успјешно ће дијагностиковати присуство аксонске лезије у ситуацијама надживљавања краниocereбралне трауме краћег од два часа.
2. Изабрана дијагностичка метода потврдиће дистрибуцију аксонске лезије кроз све испитиване средишње структуре мозга, а с обзиром на тежину краниocereбралног повређивања са коначним смртним исходом очекивано је да је ВАПП експресивност јаче изражена у можданом стаблу као сједишту витално важних функција.
3. Потврдиће се позитивна корелација између присуства аксонске лезије у можданом стаблу презентоване као типично и веома изражена ВАПП експресивност (скала по Гентлеман-у) и интерхемисферично/парамезенцефалично локализоване субарахноидалне хеморагије.

4. Постоји удруженост дифузне аксонске лезије и присуства трауматских микрокрварења у бијелој маси, а с обзиром на сличан механизам настанка дифузне аксонске и дифузне васкуларне лезије.

**Циљеви рада и радна хипотеза јасно су изложени, прецизно формулисани и омогућују доношење конкретних закључака.**

Поглавље **Материјал и методе** написано је према одговарајућим принципима методологије научно истраживачког рада у клиничкој медицини. Истраживања су обављена у Заводу за судску медицину Републике Српске у Бањалуци и Центру за судску медицину, токсикологију и молекуларну генетику Клиничког Центра Војводине, у Новом Саду, у виду проспективне студије, уз потребне етичке дозволе. Материјал за истраживање, možдано ткиво (укупно 36 случајева + 10 контролних, са по четири исјечка из сваког мозга; парасагиталне бијеле масе, гену корпус калозума, сплениум корпус калозума и понса) добијено је током судскомедицинских обдукција случајева краниocereбралне трауме у акцелерацијско-децелерацијским механизмима повређивања, у Заводу за судску медицину Републике Српске у Бањалуци. Током обдукција верификоване су макроскопски уочљиве повреде краниocereбралне регије. Сви случајеви су подељени у две групе, према дужини надживљавања повреде; до 2 часа и дуже од 2 часа.. Анализом Х&Е препарата евидентирана су присутна микрокрварења и искључене евентуалне глобалне хипоксијско-исхемијске лезије, неуроинфламаторне или дегенеративне промене možданог ткива. У лабораторији Центра за судску медицину, токсикологију и молекуларну генетику Клиничког центра Војводине у Новом Саду обављена су имунохистохемијска бојења препарата (βАПП). βАПП имунобојењем доказивано је присуство аксонске лезије, њена дистрибуција и градирање по Гентлеман-овој и Адамс-овој скали. Добијени резултати обрађени су одговарајућим статистичким методама и компарирани са подацима других релевантних научних студија.

**Коришћени материјал и методе за испитивање су примерени, одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање актуелних научних резултата. Све кориштене методе статистичке обраде података су адекватне, савремене и погодне за проверу постављених хипотеза.**

**Резултати** су приказани разумљиво, на начин примерен типу података, уз употребу слика, графикона и табела. Резултати су оригинални, прегледно приказани и научно значајни. Поглавље **Дискусија** написано је јасно и свеобухватно. У Дискусији су систематично и јасно образложени добијени резултати истраживања и упоређени са подацима из литературе. Анализа сопствених резултата је адекватна и задовољавајућа.

**Комисија сматра да је дискусија исцрпна, научно утемељена и да указује на завидно познавање проучаване проблематике.**

**Закључци** су реални и потпуно у складу са задацима и циљевима испитивања. Правилно су и логично изведени из добијених резултата истраживања, прегледно изнети и произилазе из добро постављених циљева и примењене адекватне методологије.

**Литература** је обимна, правилно одабрана према захтевима теме која се разматра. Обухвата 252 библиографске јединице. Цитирани литературни подаци су критички одабрани и у значајној мери доприносе расветљавању испитиване проблематике.

**Комисија позитивно оцењује све делове 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.

**Nedić D, Pilija V.** Expression and distribution of  $\beta$  amyloid precursor protein immunomarkers in the detection of diffuse axonal injury. *Srp Arh Celok Lek.* 2022. Jan-Feb;150(1-2):77-82. М 23

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

У односу на хипотезе и циљеве истраживања, изведени су следећи закључци:

1. Одабрана имунохистохемијска метода бојењем на  $\beta$ АПП маркер показала се високо ефикасном у доказивању присуства аксонске лезије код тешких краниоцеребралних повреда са кратким надживљавањем, испод два часа, чак краћег од 30 минута.
2.  $\beta$ АПП имунохистохемијско бојење потврдило је дистрибуцију аксонске лезије кроз све испитиване средишње структуре мозга, без статистички значајне разлике. Доказана је јача  $\beta$ АПП експресивност у можданом стаблу, иако без статистичке значајности, што је у складу са тежином интракранијалног повређивања у посматраном узорку.
3. Потврђена је позитивна корелација између присуства аксонске лезије у понсу презентоване као типично/веома јако изражена  $\beta$ АПП експресивност (скала по Гентлеман-у) и интерхемисферично-парамезенцефалично локализоване субарахноидалне хеморагије. Није утврђена било каква корелација између присуства аксонске лезије и других врста краниоцеребралних повреда. Добијена статистичка веза између појављивања епидуралног крварења и аксонске лезије у предњим аспектима мозга мора се узети са резервом и обзривошћу из разлога веома мале заступљености ове варијабле у изабраном узорку.
4. У овом истраживању није потврђена сигурна веза између траумом узрокованих микрохеморагија и аксонске лезије анализираних регија мозга. Ипак, нађена позитивна корелација између присуства микрохеморагија и  $\beta$ АПП имунопозитивности у гену корпус калозума у складу је са актуелним ставовима да највероватније постоји одређена веза између трауматских церебралних микрохеморагија и аксонске лезије у медиосагиталним регијама мозга.

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

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

Кандидат је у целости обавио истраживања која су била предвиђена планом у пријави ове дисертације. Добијени резултати су проистекли из оригиналних експеримената. Кандидат је показао систематичан научно истраживачки приступ анализи великог броја добијених резултата. Резултати истраживања, у односу на постављене циљеве, детаљно су обрађени и критички продискутовани. Фотографије, графички прикази и табеле значајно доприносе прегледности и разумљивости резултата. Подаци добијени у току истраживања, обрађени су и анализирани адекватним статистичким тестовима. Изабрани начин приказа као и целокупно тумачење резултата истраживања примерени су, добро одабрани, прегледно и разложно предочени, што Комисија позитивно оцењује.

**Провером аутентичности текста дисертације софтвером за детекцију плагијаризма (iThenticate), установљено је преклапање 4% текста те потврђена оригиналност докторске дисертације.**

**Мишљење Комисије је да су резултати истраживања јасно, систематично и прикладно приказани и интерпретирани. Тумачење резултата је засновано на најновијим научним сазнањима, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања позитивно оцењује.**

**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 концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Докторска дисертација садржи све битне елементе научно-истраживачког рада, на основу којих би се истраживање могло поновити

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Ова дисертација даје оригиналан научни допринос у расветљавању недовољно истраженог феномена аксонске лезије у реалним условима акцелерацијско-децелерацијског механизма тупе трауме главе, какве свакодневно срећемо у форензичкој пракси. Доказано присуство аксонске лезије у случајевима надживљавања свега 20 минута припада изузетно кратком временском периоду потврђивања ове врсте церебралне трауме (у доступној релевантној литератури до сада најкраћи период је 35 минута!) и сврстава  $\beta$ АПП имуномаркер у најефикасније методе постморталне дијагнозе аксонске лезије. Комбинацијом X&E и  $\beta$ АПП имунохистохемијског бојења препарата можданог ткива добијени резултати ове студије омогућавају ефикаснију процјену тачног узрока смрти код краниocereбралне трауме, утицаја аксонске лезије на летални исход као и њен евентуални однос са специфичним субарахноидалним и микрокрварењима у бијелој маси мозга, што осим форензичког има и несумњив клинички значај. Резултати ове студије примењиви су у рутинској форензичкој пракси и могу послужити као основа за даља истраживања у овој области.

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.

**X ПРЕДЛОГ:**

На основу наведеног, комисија предлаже:

а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату Мр сц. др Далибору Недићу одобри одбрана;

б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени);

в) да се докторска дисертација одбије.

Место и датум:

Нови Сад, 17.02.2023.

1. Име, презиме, звање и потпис  
Проф. Др Драган Драшковић,  
председник

2. Име, презиме, звање и потпис  
Проф. др Горан Стојиљковић, члан

3. Име, презиме, звање и потпис  
Проф. др Сузана Матејић, 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.