

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
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију: Наставно-научно веће; 23.11.2016. године</p> <p>2. Састав комисије са назнаком 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:</p> <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. године, запослен у КЦ Војводине и на Медицинском факултету у Новом Саду 2. Проф. др Дејан Петровић, ванредни професор за ужу научну област Интерна медицина (Нефрологија); изабран у звање 05.11.2014. године; Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 3. Доц. др Биљана Вучковућ, доцент за ужу научну област Патолошка физиологија; изабрана у звање 09.07.2015. године, запослена у КЦ Војводине и на Медицинском факултету у Новом Саду
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Име, име једног родитеља, презиме: Предраг Тихомир Филипов 2. Датум рођења, општина, држава: 07.01.1956., Зрењанин, Република Србија 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: 2008/09. година, студије Клиничке медицине 5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: Медицински факултет у Новом Саду, Испитивање утицаја хепарина на активност тромбоцита, област Хематологија, хемостаза, одбрана магистарско рада 16.03.1990. године. 6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:

Хематологија, хемостаза
<p>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Утицај различитих антиромбозних лекова на превенцију настанка ране тромбозе артериовенских фистула за хемодијализу код болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом</p>
<p>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикана и сл.</p> <p>Докторска дисертација је написана на 244 стране, садржи 16 поглавља, илустрована је са 7 слика и 5 графикана. Дисертација садржи и 50 табеларних и 1 шематски приказ, а у оквиру литературе приказано је 415 референци</p>
<p>V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>НАСЛОВ РАДА је јасно формулисан, прецизан и у складу са тематиком и садржајем дисертације</p> <p>УВОДНИ ДЕО дисертације детаљно се обрађује проблематика патофизиолошких поремећаја функционалности хемостазног система у хроничној бубрежној болести (ХББ). Приказана су савремена сазнања о дисфункцији ендотела као и о поремећајима функције тромбоцита, коагулационог и фибринолизног система. Детаљно је обрађена и тематика тромбофилије као и значај примене антиромбозних лекова у ХББ. Дат је приказ и актуелних ставова о васкуларном приступу у болесника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом као и о медикаментозној превенцији тромбозе артериовенске фистуле болесника на хемодијализи.</p> <p><i>Садржај уводног дела дисертације указује да кандидат поседује завидан ниво познавања проблематике која се обрађује у докторској дисертацији.</i></p> <p>ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ Дисертација је заснована на хипотези да ће превентивна примена антиромбозних лекова смањити учесталост појаве ране тромбозе и примарне нефункционалности АВ фистула за хемодијализу током њихове матурације, као и да ће примена с.ц. хепарина мале молекулске тежине у превенцији ране тромбозе АВ фистула у болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом бити успешнија од оралне примене антиромбоцитног лека. Постављена је и хипотеза да код болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом постоји значајан поремећај функционалности хемостазног система који доприноси настанку тромбозних компликација АВ фистула, као и да у ових болесника који имају тромбофилију постоји повећан ризик за настанак ране тромбозе, односно афункционалности АВ фистуле. Истраживачки проблем је дефинисан чињеницом да у болесника са ХБИ главни узрок нефункционалности АВ фистуле у фази матурације у првих 6 недеља управо тромбозни процес, те су главни циљеви дисертације били да се процени ефикасност антиромбозних лекова у превенцији настанка ране тромбозе АВ фистуле, као и да се испита ниво биомаркера показатеља ендотелне дисфункције, активације тромбоцита, коагулационе и фибринолизне компоненте хемостазног система и маркера тромбофилије у ХБИ и њеног утицаја на функционалност АВ</p>

фистуле.

Изнете хипотезе су јасно формулисане, логичне и засноване на добро аргументованим основама. Истраживачки проблем је такође јасно формулисан, као и постављени циљеви истраживања, засновани на досадашњим сазнањима из литературе и претходним резултатима истраживања.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је спроведено у Центру за лабораторијску медицину и на Клиници за нефрологију и клиничку имунологију КЦ Војводине у групи од 121 болесника са терминалном хроничном бубрежном инсуфицијенцијом код којих је креирана АВ фистула. Укључивање у студију је подразумевало поштовање критеријума за искључивање: млађи од 18 година, трудноћа, придружено малигно обољење, болести јетре, акутне компликације дијабетес мелитуса, клиничко лабораторијски знаци манифестног запаљења, душевне болести, стања и болести које представљају контраиндикацију за коришћење антиромбозних лекова. У испитивање су укључене особе оба пола код којих је претходно постављена дијагноза терминалне хроничне бубрежне инсуфицијенције и код којих нису постојале контраиндикације за креирање васкуларног приступа за хемодијализу као и за примену антиромбозне терапије. У циљу процене утицаја различитих антиромбозних лекова на спречавање настанка ране тромбозе фистуле за хемодијализу испитаници су разврстани у три групе: прву групу испитаника (40) чинили су испитаници који нису добијали антиромбозну терапију, у другој групи су били испитаници (42) код којих је након креирања АВ фистуле започета примена антиромбоцитног лека током периода њеног сазревања од 6 недеља, док су у трећој групи били испитаници који су у истом периоду од 6 недеља били на терапији нискомолекуларним хепарином. Рана тромбоза АВ фистуле је дефинисана као патолошки супстрат који се развија и доводи до њене афункционалности током матурације у периоду од 6 недеља, а дијагноза присуства тромбозе је постављана од стране надлежног васкуларног хирурга/нефролога. Критеријум за утврђивање исхода антиромбозне терапије представљала је матурација АВФ која је дефинисана као успешна ако је започето спровођење ефикасне хемодијализе најраније 6 недеља након њеног креирања.

Материјал за истраживање је прикладно одабран а експерименталне групе су добро формиране, контролну групу у односу на основну хипотезу је добро дефинисана и чинили су је испитаници са ХБИ који нису добијали антиромбозну терапију.

У свих испитаника пре креирања АВ фистуле вршено је одређивање серумске концентрације креатинина уз процену вредности ЈГФ на основу МДРД формуле, као и одређивање урее и мокраћне киселине, затим одређивање показатеља функционалности хемостазног система (аПТТ, ПВ, ТВ, фибриноген, Д димер, еуглобулинско време лизе коагулума, фон Вилебрандовога фактора активности и антигена, фактора коагулације: II, VII, X, VIII, IX, XI, XII, активатора плазминогена, инхибитора плазмина-алфа 2 антиплазмин, агрегабилности тромбоцита), тромбофилних маркера (ЛА, антикардиолипинска антитела ИгГ и ИгМ, анти бета 2 гликопротеин антитела класе ИгГ и ИгМ, антиромбин, протеин Ц, слободни протеин С, резистенција на

активисани протеин Ц) и генског полиморфизма (детекција мутације Ф2 Г201210А, Ф5 Г1691А. Код свих испитаника такође је одређивана ККС, гликемија, хемоглобин А1ц, ЦРП, хомоцистеин, холестерол, триглицериди, ХДЛ и ЛДЛ. Комплетна лабораторијска обрада је подразумевала коришћење реагенаса и савремених лабораторијских система водећих светских произвођача у Центру за лабораторијску медицину Клиничког центра Војводине.

Све коришћене методе су прихватљиве, савремене и погодне за проверавање постављених хипотеза.

РЕЗУЛТАТИ

Основни резултати испитивања биомаркера ендотелне активације, активације тромбоцита, коагулационе и фибринолизне компоненте хемостазног система у испитиваним групама, указују да у болесника са ХБИ постоје значајни поремећаји хемостазног система који се очитују у дисфункцији ендотела, поремећеној, у већини случајева, сниженој функционалности тромбоцита, присуству хиперкоагулабилног стања, уз постојање хиперфибриногемиије, као и повећане концентрације појединих фактора коагулације, повишене тромбинске и снижене фибринолизне активности. Резултати који се односе на испитивање утицаја антиромбозних лекова на превенцију развоја ране тромбозе АВ фистуле у болесника са ХБИ, указују да профилактичка примена антиромбозних лекова (тиклопидина и надропарин-калцијума) смањује учесталост појаве ране тромбозе и појаву примарне нефункционалности АВ фистуле за хемодијализу током њене матурације. Резултати испитивања односа антиромбоцитне терапије и антикоагулантне терапије у превенцији настанка ране тромбозе указују да у овој студији није нађена статистички значајна разлика у примени ова два модалитета терапије у циљу превенције ране тромбозе АВ фистуле. Резултати испитивања утицаја тромбофилије на развој ране тромбозе АВ фистуле указују да у испитиваним групама тромбофилија није имала значајан утицај на настанак тромбозе или афункционалности фистуле сем у групи испитаника код којих је постојала комбинована тромбофилија.

Резултати испитивања су приказани прегледно, графички и табеларно, подељени су у више целина и дати уз текстуално објашњење. Добијени резултати су у највећем делу у складу са очекиваним резултатима и несумњиво потврђују основне хипотезе истраживања.

ДИСКУСИЈА. Дискусија је написана на 37 страна исцрпно и детаљно. У дискусији кандидат аргументовано и критички анализира сопствене резултате истраживања и компарирао их са подацима из литературе. Добијени резултати су јасно тумачени, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. Литературни подаци су критички одабрани, актуелни и релевантни за извођење правилних закључака.

ЗАКЉУЧЦИ

Основни закључци истраживања су да профилактичка примена антиромбозних лекова смањује учесталост појаве ране тромбозе и нефункционалности АВ фистуле

за хемодијализу у болесника са ХБИ, као и да примена антиромбозне терапије петоструко снижава ризик за настанак тромбозе дисталне АВ фистуле током њене матурације. Такође у терминалној хроничној бубрежној инсуфицијенцији постоји значајан поремећај функционалности хемостазног система који поред дисфункције ендотела и поремећаја функције тромбоцита подразумева и присуство прокоагулантног стања које се манифестује повишеном тромбинском активношћу, повишеном концентрацијом фактора коагулације и смањеном фибринолизном активношћу.

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

ЛИТЕРАТУРА

Литература је савремена, свеобухватна, добро одабрана и релевантна за предмет 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. Filipov P, Božić D, Mijović R, Mitić G. Platelet Turnover and Function in End-stage Renal Disease. DOI: 10.2298/VSP160720374F **M23**

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу резултата истраживања изведени су следећи главни закључци:

1. Профилактичка примена антиромбозних лекова (тиклопидина и надропарин-кацијума) смањује учесталост појаве ране тромбозе и појаву примарне нефункционалности АВФ за хемодијализу током њене матурације.
2. Примена антиромбозне терапије петоструко снижава ризик за настанак тромбозе односно афункционалности дисталне АВФ током њене матурације.
3. Болесници који су имали претходне тромбозе имају вишеструко повишен ризик за настанак тромбозе АВФ током њене матурације.
4. Код болесника који су имали атеросклеротске КВБ и раније тромбозе, вероватноћа

за адекватну матурацију дисталне АВФ је нижа за 68%, односно 86%.

5. У истраживању није утврђено постојање супериорности антикоагулантне у односу на антиромбоцитну профилаксу тј. оба примењена терапијска модалитета су била подједнако ефикасна.

6. У терминалној бубрежној инсуфицијенцији присутан је значајан поремећај функционалности хемостазног система који се очитује у дисфункцији ендотела и поремећеној (сниженој) функционалности тромбоцита, присуству прокоагулантног стања које се манифестује повишеном тромбинском активношћу, повишеном концентрацијом чинилаца коагулације и смањеном фибринолизном активношћу.

7. Тромбофилија је била присутна у 48.8% болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом али нашим испитивањем није утврђен њен утицај на настанак ране тромбозе/афункционалности АВФ изузев у групи болесника са комбинованом тромбофилијом.

8. На основу добијених резултата може се препоручити профилактичка примена тиклопидина или надропарин калцијума у превентивним дозама код болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом непосредно након креирања АВФ. Примена профилаксе тромбозних компликација код болесника са новокреираном АВФ препоручује се посебно код болесника који су имали претходне тромбозе и/или клиничке манифестације атеросклеротских кардиоваскуларних болести.

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, графички и табеларно уз коришћење адекватног броја графикона, дијаграма и табела. Сви прилози су добро креирани, јасни и информативни те омогућавају прецизно сагледавање и тумачење приказаних резултата. Добијени резултати су јасно тумачени, на прикладан и критички начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. Сам начин приказа и тумачење резултата у целини заслужује позитивну оцену.

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
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

Дисертација УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ АНТИТРОМБОЗНИХ ЛЕКОВА НА ПРЕВЕНЦИЈУ НАСТАНКА РАНЕ ТРОМБОЗЕ АРТЕРИОВЕНСКИХ ФИСТУЛА ЗА

ХЕМОДИЈАЛИЗУ КОД БОЛЕСНИКА СА ТЕРМИНАЛНОМ БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ је израђена у складу са образложењем које је кандидат приложио приликом пријаве теме, написана је тако да садржи све битне елементе на основу којих би се истраживање могло поновити. Дисертација по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља допринос медицинској научној мисли пре свега у сагледавању сложености поремећаја функционалности хемостазног система у терминалном стадијуму хроничне бубрежне инсуфицијенције као и значаја примене анти тромбозне терапије у превенцији тромбозе АВФ за хемодијализу у периоду њене матурације. Дисертација нема већих недостатака који би битно умањили њену вредност и утицали на резултат истраживања.

Х ПРЕДЛОГ

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 дисертација др Предрага Филипова под насловом: УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ АНТИТРОМБОЗНИХ ЛЕКОВА НА ПРЕВЕНЦИЈУ НАСТАНКА РАНЕ ТРОМБОЗЕ АРТЕРИОВЕНСКИХ ФИСТУЛА ЗА ХЕМОДИЈАЛИЗУ КОД БОЛЕСНИКА СА ТЕРМИНАЛНОМ БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ прихвати и да се омогући спровођење поступка јавне одбране .

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

- 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:

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф др Зоран Стошић
2. Проф. др Дејан Петровић
3. Доц. др Биљана Вучковић

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**