

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА 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 именовao комисију</p> <p>Наставно-научно веће, 20.11.2018. године, Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет у Новом Саду</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> <p>1. Проф. др Велибор Чабаркапа, ужа научна област патолошка физиологија, изабран у звање 15.10.2017. запослен на Медицинском факултету у Новом Саду и у Клиничком центру Војводине у Новом Саду</p> <p>2. Проф. др Мира Говорчин, ужа научна област радиологија, редовни професор у пензији, Медицински факултет у Новом Саду</p> <p>3. Доц. др Бранислава Илинчић, ужа научна област патолошка физиологија, изабрана у звање 12.07.2016. запослена на Медицинском факултету у Новом Саду и у Клиничком центру Војводине у Новом Саду</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Невена (Милован) Еремић-Којић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 05.08.1979. Зрењанин, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет Нови Сад, академске студије медицине доктор медицине, дипломске академске студије, мастер</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2009. студијски програм: Клиничка медицина</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: Медицински факултет Нови Сад, „Испитивање значаја примене бодовних система за процену укупног 10-годишњег ризика за коронарну болест срца“ 08.11.2008.</p>

6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: Клиничка патофизиологија
III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ: "Однос између појединих маркера атеросклеротске болести и дебљине интима-медија комплекса каротидне артерије код болесника са метаболичким синдромом "
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ: Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикана и сл. Докторска дисертација је написана на 169 страна, садржи 7 поглавља, илустрована је са 2 схеме и 6 графикана. Дисертација садржи и 79 табеларних приказа, а у оквиру дисертације приказане су и 364 референце.
V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:
НАСЛОВ РАДА Наслов рада је јасно формулисан, прецизан и у складу са тематиком и садржајем дисертације.
УВОДНИ ДЕО Уводни део дисертације детаљно обрађује савремена сазнања о патофизиолошким механизмима настанка метаболичког синдрома, његовим саставним компонентама (инсулинском резистенцијом, абдоминалном гојазношћу, атерогеном дислипидемијом, хипертензијом и проинфламаторним стањем) и њиховом удруженошћу са атеросклеротском болешћу. Осим тога обрађена је и повезаност неалкохолне масне болести јетре (NAFLD) и метаболичког синдрома, као и методе за детекцију NAFLD и за процену обима атеросклеротске болести. Садржај уводног дела дисертације указује на изузетно познавање проблематике коју третира предмет дисертације.
ХИПОТЕЗА И ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ПРОБЛЕМА Дисертација је заснована на хипотези да код болесника са метаболичким синдромом постоји позитивна корелација између вредности маркера субклиничке атеросклерозе, односно дебљине интима-медија комплекса (ИМТ) каротидне артерије и маркера дисфункције хепатоцита аспартат-аминотрансферазе (AST), аланин-аминотрансферазе (ALT) и гама-глутамил трансферазе (GGT), серумских нивоа инфламаторних биомаркера високосензитивног Ц-реактивног протеина (hsCRP), фибриногена и тумор некротишућег фактора- α (TNF- α), серумских нивоа биомаркера ендотелне дисфункције асиметричног диметил аргинина (ADMA) и хомоцистеина и адипокина лептина, као и на хипотези да постоји негативна корелација између дебљине ИМТ каротидне артерије и серумског нивоа адипонектина. <i>Изнете хипотезе су јасно формулисане, логичне и засноване на добро аргументованим основама. Истраживачки проблем је јасно формулисан, заснован</i>

на досадашњим сазнањима из литературе и претходним резултатима истраживања самог аутора дисертације.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У испитивање које је дизајнирано као студија пресека, укључено је 58 испитаника оба пола, непушача, са карактеристикама метаболичког синдрома (NCEP:ATP III критеријуми). Одабир испитаника је вршен у Одељењу за правилну исхрану и здравствену безбедност хране Института за јавно здравље Војводине у периоду август 2015 до августа 2017. У испитивање нису укључене особе које конзумирају више од 20 г/дан алкохола, које имају дијагностикован вирусни хепатитис Б или Ц или позитиван Hbs антиген, anti-Hbs антитела и anti-HCV антитела, особе које имају верификована обољења кардиоваскуларног система, бубрега, централног нервног система, инфективна, малигна и аутоимуна обољења, као и друга обољења јетре и жучних путева, особе које су под медикаментном терапијом која може утицати на серумски ниво испитиваних биомаркера. Контролну групу је чинило 30 клинички и биохемијски здравих испитаника непушача који су према полној и доброј структури одговарали испитиваним групама болесника.

Материјал за истраживање је одговарајући, при чему су експериментална и контролна група добро формирана.

Мерење телесне масе (ТМ), телесне висине (ТВ), обима струка (ОС), обима кука (ОК), систолног (ТАС) и дијастолног артеријског крвног притиска (ТАД), вршено је непосредно пре узорковања венске крви. За мерење ТВ коришћен је антропометар по Мартину, с прецизношћу од 0,1 цм. Мерење је вршено без обуће у стојећем ставу састављених пета и одмакнутих прстију, с положајем главе тако да је франкфуртска равна (линија која повезује трагус усне шкољке и спољашњи ушни угао хоризонтална. Добијене вредности су изражене у центиметрима (цм). За мерење ТМ коришћена је децимална вага са покретним теговима са прецизношћу од 0,1кг, а вредности су изражене у кг. Из вредности ТМ и ТВ рачунат је индекс телесне масе (ИТМ). ОС је мерен помоћу центиметарске траке са прецизношћу од 0,1 цм постављањем испитаника у стојећи став, а мерење је вршено на средини између најниже тачке лука ребра и највише тачке предње бедрене кости. Вредности су изражене у цм. Обим кука је мерен на месту највећег обима кукова а вредности су изражене у цм. За мерење крвног притиска коришћен је сфингоманометар по Riva-Rocci-ју. Мерења су вршена у седећем ставу, после 10-15 минута мировања. Добијене вредности су изражене у mmHg. Након адекватне припреме у виду дванаесточасовног преконоћног гладовања у јутарњим часовима (између 7-8 часова) свим испитаницима је извршено узимање узорака венске крви из кубиталне вене у Центру за лабораторијску медицину Клиничког центра Војводине. Крв је узоркована након получасовног мировања у седећем положају са посебном пажњом да се изазове што краћа венска стаза. Стандардним биохемијским и имунометријским методама вршено је одређивање нивоа следећих анализа у крви: глукозе, инсулина, параметара липидског статуса, AST, ALT, GGT, алкалне фосфатазе, билирубина укупног и директног, феритина, уреје, креатинина,

мокраћне киселине, hsCPR-a, хомоцистеина, аполипопротеина (апо А- I и Б), липопротеина (а) Lp(a), Hbs антигена, анти-Hbs антитела, анти-HCV антитела. Одређивање серумске концентрације TNF α , адипонектина, лептина и ADMA вршено је ELISA методологијом. Аликвоти серума за мерење лептина, адипонектина, TNF- α и ADMA замрзавани су одмах након издвајања и чувани на -80⁰С до извођења анализе (најдуже унутар 6 месеци). Сви остали узорци су анализирани у року од 3 сата од момента узорковања. Све лабораторијске анализе су изведене у Центру за лабораторијску медицину Клиничког центра Војводине. Након венепункције испитаници су спроведени у Центар за радиологију Клиничког центра Војводине где им је у току истог дана урађен Doppler ултрасонографски преглед каротидних крвних судова и ултрасонографски преглед горњег абдомена (јетре). Doppler ултрасонографски преглед каротидних крвних судова је урађен према препорукама Манхајмског консензуса из 2004. ревидираног 2011. године. ИМТ преко 0,09 цм је сматрана патолошком. У процени стеатозе јетре коришћена је стандардна метода упоређивања паренхима бубрега и јетре према NHANES III критеријумима - Процедура за ултразвучну дијагностику хепатичне стеатозе – стандардизовани алгоритам за одређивање свеобухватног примарног налаза у ултразвучној евалуацији (Hepatic Steatosis Ultrasound Images Assessment Procedures Manual – Standardized Algorithm for Determining of the Overall Primary Finding from the Ultrasound Evaluation). На основу овог алгоритма испитаници са стеатозом су подељени у три групе (степен 1, степен 2 и степен 3) хепатичне стеатозе.

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

РЕЗУЛТАТИ

Главни резултати дисертације су:

- У односу на контролну групу у испитиваној групи утврђено је постојање сигнификантно виших вредности ТМ, ИТМ, ОС, ОК, ТАС, ТАД, као и серумских концентрација AST, ALT и GGT, hsCRP, броја леукоцита и неутрофилних гранулоцита, плазматских концентрација фибриногена, као и нивоа α 2-, β 1- и β 2-глобулина.
- Такође у испитиваној групи су од испитиваних маркера ендотелне дисфункције сигнификантно више су биле серумске концентрације ADMA, док су од испитиваних адипокина серумске концентрације лептина сигнификантно више, односно адипонектина сигнификантно ниже.
- У групи испитаника са метаболичким синдромом присутне су сигнификантно више вредности дебљине ИМТ заједничке каротидне артерије у односу на контролну групу.
- Учесталост NAFLD у групи испитаника са метаболичким синдромом је 36,2% при чему је 13,8% испитаника имало први степен NAFLD, 17,2% други степен и 5,2% трећи степен. У контролној групи није било испитаника са присутном NAFLD.
- Од осталих испитиваних параметара у групи испитаника са метаболичким синдромом присутне су сигнификантно више вредности укупног холестерола, LDL-холестерола, нон-HDL-холестерола, односа триглицериди/HDL-холестерол, апо В/A1, Lp(a), гликемије, инсулина, НОМА-IR и НОМА-%В и

мокраћне киселине, а сигнификантно ниже вредности HDL холестерола у односу на контролну групу.

- Сигнификантна позитивна корелација је утврђена између ИМТ заједничке каротидне артерије и вредности ТМ ($r=0,445$, $p=0,000$), БМИ ($r=0,467$, $p=0,000$), ОС ($r=0,466$, $p=0,000$), ТАС ($r=0,331$, $p=0,002$) и ТАД ($r=0,317$, $p=0,003$), као и гликемије ($r=0,306$, $p=0,000$).
- Сигнификантна позитивна корелација, али ниског степена је утврђена између ИМТ заједничке каротидне артерије и серумских концентрација GGT, hsCRP, ADMA, и лептина, као и односа неутрофили/лимфоцити.
- Сигнификантно више вредности дебљине ИМТ комплекса установљене су у подгрупи испитаника са хиперхомоцистеинемijом у односу на подгрупу на нормохомицистеинемijом.
- Према првом конструисаном регресионом моделу у којем је зависна варијабла била ИМТ заједничке каротидне артерије преко 0,09 цм, статистички значајан утицај на предвиђање дебљине ИМТ заједничке каротидне артерије имају hsCRP (Exp (B) 1,112) и гликемија (Exp (B) 1,973). Према моделу неуронске мреже са истом зависном варијаблом највећу могућност предвиђања ИМТ имају гликемија, AST и фибриноген.
- Према другом конструисаном регресионом моделу где су зависне варијабле биле ИМТ заједничке каротидне артерије преко 0,09 цм и присутност хепатичне стеатозе, највећу могућност предвиђања дебљине ИМТ имају лептин (Exp (B) 1,1022) и ALT (Exp (B) 1,053). Према моделу неуронске мреже са истом зависном варијаблом највећу могућност предвиђања ИМТ имају ALT, ADMA и лептин.
- Статистички значајна повезаност умерене јачине утврђена је између присуства и нивоа хепатичне стеатозе и ТМ, БМИ, ОС, односа ОС/ОК, AST и ALT, односа лептин/адипонектин и мокраћне киселине, а статистички значајна повезаност слабе јачине утврђена је између присуства и нивоа хепатичне стеатозе и дебљине ИМТ заједничке каротидне артерије

Резултати испитивања су приказани табеларно и графички, прегледно и јасно. Подељени су логички у више целина у складу са пратећим текстуалним објашњењима и произилазе из примењене методологије. Изабране статистичке методе су одговарајуће. Закључак је да су резултати по постављеним задацима јасно приказани, научно значајни и у потпуности разумљиви.

ДИСКУСИЈА

У дискусији кандидат објективно и критички анализира сопствене резултате истраживања упоређујући их са литературним подацима. Ова анализа је прикладно изведена, при чему су добијени резултати логички повезани са литературним наводима. Литературни подаци су актуелни и релевантни за извођење правилних закључака, критички одабрани.

ЗАКЉУЧЦИ

Закључци су проистекли из резултата истраживања, логично изведени и јасно формулисани.

ЛИТЕРАТУРА

Кандидат је користио савремену и одговарајућу литературу, повезану са темом истраживања, која је приказана прегледно.

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. Пинчић В, Стокић Е, Стошић З, Еремић Којић Н, Katsiki Н, Mikhailidis DP, Isenovic ER. Vitamin D status and circulating biomarkers of endothelial dysfunction and inflammation in non-diabetic obese individuals: a pilot study. Arch Med Sci Arch Med Sci 2017;13(1): 53-56. – М 22

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу резултата истраживања изведени су следећи закључци:

- У групи испитаника са метаболичким синдромом сигнификатно су више вредности дебљине ИМТ заједничке каротидне артерије у односу на контролну групу
- Поред БМИ, ОС, ОК, ТАС и ТАД у групи испитаника са метаболичким синдромом сигнификантно су више и серумске концентрације биомаркера дисфункције хепатоцита AST, ALT и GGT у односу на контролну групу испитаника
- Такође су у групи испитаника са метаболичким синдромом од биомаркера инфламације сигнификантно више вредности укупног броја леукоцита, неутрофилних гранулоцита, нивоа hsCRP и фибриногена у поређењу са контролном групом
- Од испитиваних биомаркера ендотелне дисфункције и адипокина у групи испитаника са метаболичким синдромом сигнификатно су више серумске концентрације ADMA и лептина, за разлику од адипонектина чије су концентрације сигнификантно ниже
- Од осталих испитиваних параметара у групи испитаника са метаболичким синдромом присутне су сигнификантно више вредности укупног холестерола, LDL-холестерола, нон-HDL-холестерола, односа триглицериди/HDL-холестерол, апо В/A1, Lp(a), гликемије, инсулина, НОМА-IR и НОМА-%В и мокраћне киселине, а сигнификантно ниже вредности HDL холестерола у односу на контролну групу.
- Код испитаника са метаболичким синдромом корелационом анализом је утврђена сигнификантна позитивна корелација умерене јачине између дебљине ИМТ заједничке каротидне артерије и ОС, ИТМ, ТАС, ТАД и гликемије.
- У истој групи испитаника статистички значајна позитивна корелација слабе јачине присутна је између дебљине ИМТ заједничке каротидне артерије и

<p>нивоа GGT као биомаркера дисфункције хепатоцита, нивоа hsCRP као биомаркера инфламације, нивоа ADMA као биомаркера ендотелне дисфункције, и нивоа лептина као једног од испитиваних адипокина, док између нивоа другог испитиваног адипокина адипонектина и ИМТ заједничке каротидне артерије постоји сигнификантна негативна корелација слабе јачине</p> <ul style="list-style-type: none"> - Сигнификантно више вредности дебљине ИМТ заједничке каротидне артерије установљене су у подгрупи испитаника са хиперхомоцистеинемијом у односу на подгрупу на нормохомоцистеинемијом. - Према моделу логистичке регресије, као и неуронске мреже где је зависна варијабла ИМТ>0,09 цм hsCRP, гликемија, AST и фибриноген имају статистички значајан утицај на предвиђање дебљине ИМТ заједничке каротидне артерије - У групи испитаника са метаболичким синдромом хепатична стеатоза је присутна у нешто више од 1/3 испитаника (36,2%), при чему између нивоа хепатичне стеатозе и дебљине ИМТ заједничке каротидне артерије постоји позитивна статистички значајна корелација слабе јачине - У групи испитаника са метаболичким синдромом постоји позитивна статистички значајна корелација слабе јачине и између нивоа хепатичне стеатозе и нивоа hsCRP, β_1-глобулина и β_2-глобулина, ADMA и лептина, односно умереног степена између нивоа хепатичне стеатозе и односа лептин/адипонектин. - Статистички значајна повезаност умерене јачине утврђена је између присуства и нивоа хепатичне стеатозе и ТМ, БМИ, ОС, односа ОС/ОК, AST и ALT и мокраћне киселине - Према моделу логистичке регресије и неуронске мреже у којем су зависне варијабле ИМТ>0,09 цм и присуство хепатичне стеатозе лептин, ALT и ADMA имају статистички значајан утицај на предвиђање дебљине ИМТ заједничке каротидне артерије
<p>VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања. <i>Резултати истраживања су приказани прегледно и логично уз коришење одговарајућег броја графика и табела. 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 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:</p>
<p>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></p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе <i>Дисертација садржи све битне елементе потребне за спровођење овог</i></p>

<i>истраживања, а на основу којих би се рад могао и поновити.</i>	
3.	<p>По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p>С обзиром на високу преваленцу метаболичког синдрома (10-40% у светској популацији) и на чињеницу да присуство метаболичког синдрома дуплира ризик од настанка атеросклеротске болести, јасна је потреба за идентификацијом циркулипућих биомаркера који би омогућили процену ризика за настанак атеросклеротске болести кардиоваскуларног система код особа са метаболичким синдромом и омогућили правовремену превенцију њених компликација.</p> <p>У овој дисертацији је код испитаника са метаболичким синдромом установљено да су вредности дебљине ИМТ заједничке каротидне артерије, као маркера субклиничког стадијума атеросклерозе, сигнификатно више у односу на контролну групу, а утврђена је повезаност између нивоа појединих испитиваних биомаркера инфламације, ендотелне дисфункције и адипокина.</p> <p>Као предиктори дебљине ИМТ заједничке каротидне артерије издвајају се hsCRP, гликемија, АСТ и фибриноген.</p> <p>Посебан допринос ове дисертације представља испитивање учесталости хепатичне стеатозе и њене повезаности са развитком превремене атеросклерозе. Установљена је корелација умереног степена између присуства и нивоа хепатичне стеатозе код испитаника са метаболичким синдромом и односа лептин/адипонектин као и мокраћне киселине. Значајан утицај на предвиђање дебљине ИМТ заједничке каротидне артерије код испитаника са метаболичким синдромом и хепатичном стеатозом имају лептин, АЛТ и АДМА.</p>
4.	<p>Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p><i>Дисертација нема недостатака који би могли утицати на резултат истраживања.</i></p>
X ПРЕДЛОГ:	
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:	
<p><i>Да се докторска дисертација под називом „Однос између појединих маркера атеросклеротске болести и дебљине интима-медија комплекса каротидне артерије код болесника са метаболичким синдромом " прихвати а кандидату асист. др Невени Еремић-Којић одобри одбрана.</i></p>	

датум: 20.01.2019.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Велибор Чабаркапа
2. Проф. др Мира Говорчин
3. Доц. др Бранислава Илинчић

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