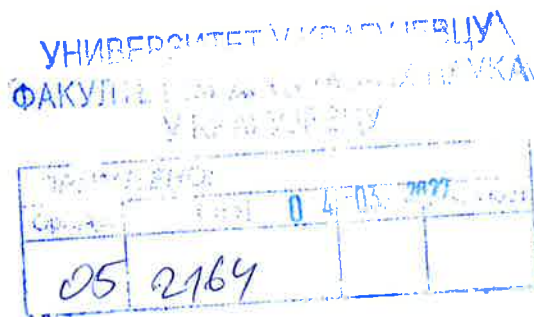


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 04.02.2022. године, одлуком број IV-03-57/15 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Прогностички значај вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви оболелих од малигнух тумора мозга**“ кандидата Живанке Ђуровић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Доц. др Војин Ковачевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Проф. др Тихомир Илић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Неурологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Живанке Ђуровић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Живанке Ђуровић под називом „**Прогностички значај вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви оболелих од малигнух тумора мозга**“, урађена под менторством проф. др Владимира Живковића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, представља оригиналну научну студију која се бави проценом прогностичког значаја вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви код пацијената адултне популације са малигним туморима мозга.

Последњих година се све више указује на могуће ефекте хомоцистеина и једињења укључених у његов метаболизам у карциномима нервног ткива. У том смислу, може се уочити да је ефекат хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 на формирање, развој и исход лечења код пацијената са карциномима мозга веома интригантно питање, чији одговор захтева додатно експериментално и клиничко истраживање. У литератури нема довољно података о учесталости повишених нивоа хомоцистеина у крви, као ни о поремећајима фолне киселине и витамина В12 код малигнух тумора мозга.

Студијом је било обухваћено 100 испитаника оба пола који су у периоду од 24 месеца били праћени и хируршки лечени од малигнух и бенигнух неурохируршких патоанатомских супстрата на Неурохируршкој клиници Клиничког центра Србије. Месец дана, три месеца и шест месеци након операције код испитаника и са малигним и бенигним тумором сакупљани су узорци крви ради одређивања концентрације следећих параметара: укупни хомоцистеин, витамин В12 и фолна киселина; рутинске биохемијске анализе (крвна слика, липидни профил, хепатограм, уреа и креатинин); маркера инфламације (С-реактивни протеин, фибриноген, прокалцитонин).

Концентрација хомоцистеина била је значајно већа код пацијената код којих је болест унапредовала у поређењу са пацијентима код којих болест није унапредовала, чак и шест месеци након хируршког одстрањивања тумора, али остајући у физиолошким границама. Ово потенцијално значи да се мерење вредности хомоцистеина може евентуално размотрити као маркер прогресије малигнух обољења мозга. Потребна су даља и комплекснија истраживања на већем броју испитаника како би се сви претходно изнети

закључци потврдили и тиме повећала релевантност и клиничка примењивост наших резултата.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*malignant brain tumors*“, „*vitamin B12*“, „*homocysteine*“, „*folic acid*“ и „*prognostic significance*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Живанке Ђуровић под називом „**Прогностички значај вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви оболелих од малигнух тумора мозга**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Живанка Ђуровић рођена је 11.04.1963. у Београду. Завршила је Факултет за менаџмент универзитета „Браћа Карић“ у Београду, а потом и мастер студије из Јавног здравља Медицински факултет у Београду. Радни стаж започела 1983. године на клиници за ортопедску хирургију и трауматологију као сестра на одељењу септичне хирургије. После две године радног искуства започиње на пословима и задацима сестре инструментарке у операционом блоку Клинике за ортопедску хирургију и трауматологију. 1987. године прелази у операциони блок Ургентног центра као ортопедска инструментарка, 1993. године започиње рад у поликлиничкој дијагностичкој служби Клинике за ортопедску хирургију и трауматологију. 2008. године постављена за едукатора здравствене неге Клинике за ортопедску хирургију и трауматологију, а 2013. године именована за начелника службе за медицинску администрацију и координацију и акредитацију програма стручних усавршавања клинике за ортопедску хирургију и трауматологију Клиничког центра Србије. Од 2010 до 2014. године члан скупштине коморе медицинских сестара и техничара Србије. У току свог радног стажа континуирано напредује у служби усавршава се. Учествовала је на више стручних састанака и

симпозујума као учесник и предавач. Током последње четири године ангажована испред Министарства здравља и преко института Батут као надзорник за спољашњу проверу квалитета рада медицинских сестара и техничара. Радила као сарадник у настави у Високој медицинској школи струковних студија у Земуну.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

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

1. **Djurovic Z**, Jovanovic V, Obrenovic R, Djurovic B, Soldatovic I, Vranic A, Jakovljevic V, Djuric D, Zivkovic V. The importance of the blood levels of homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with primary malignant brain tumors. *J BUON*. 2020;25(6): 2600-2607. **M23**
2. **Djurovic Z**, Mutavdzin S, Drobnjakovic M, Djurovic M, Cvrkota I, Jovanovic V. Relationship between malignant brain tumors and values of homocysteine, folic acid and vitamin B12. *Serb J Exp Clin Res*. 2018; doi: 10.2478/sjecr-2018-0045. **M51**
3. Vranes M, Antonijevic A, **Djurovic Z**, Savic M. Plasma exchange in the treatment of relapsing multiple sclerosis: case report. *Ser J Exp Clin Res*. 2021; doi: 10.2478/sjecr-2021-0054. **M51**

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

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Живанке Журовић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 97 страна и има 45 графикона, 32 табеле и 2 слике. Поглавље Литература садржи 163 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложила актуелна сазнања о метаболизму

хомоцистеина, хиперхомоцистеинемији као фактору ризика, улози витамина В9 и В12 у метаболизму хомоцистеина, као и повезаности хомоцистеина, витамина В9 и В12 са малигним туморима мозга.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравала да испита и утврди предиктивни значај вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви код пацијената адултне популације којима је дијагностикован неки од малигних тумора мозга.

Материјал и методе рада су прецизно формулисани и подударују се са одобреним приликом пријаве тезе. Студија је креирана као проспективна клиничка студија пресека. Истраживање је спроведено на Неурохируршкој клиници Клиничког центра Србије у Београду. Студијом је обухваћено 100 испитаника оба пола који су у периоду од 24 месеца били праћени и хируршки лечени од малигних и бенигних неурохируршких патоанатомских супстрата на Неурохируршкој клиници Клиничког центра Србије. Поступање са пацијентима као и сви експериментални поступци су се одвијали у складу са прописаним актима (Хелсиншком декларацијом) и принципима Добре клиничке праксе. Истраживањем су били обухваћени испитаници узраста од 30-60 година оба пола код којих је малигни астроцитоме визуелним методама дијагностикован и патохистолошким методама потврђен GR III и IV, или у сличају Glioblastoma multiforme градус IV. Код испитаника са бенигним туморима мозга, критеријум за укључивање у студију је била дијагноза и патохистолошка потврда менингеома GR I и/или цисте мозга. Из студије су били искључени сви пацијенти унутар старосне лимитације који имају психоргански синдром. Степен когнитивних способности и присуства деменције се утврђивао помоћу Mini-Mental State Examination (MMSE) скале. Из студије су били искључени сви пацијенти који су у периоду од две године пре почетка студије били на хемио или радиотерапији, као и пацијенти који су у било ком временском периоду били на хроничној имуносупресивној терапији из било ког разлога.

Резултати истраживања су систематично приказани табелама (укупно 45) и графиконима (укупно 32). Концентрација хомоцистеина била је значајно већа код пацијената код којих је болест унапредовала у поређењу са пацијентима код којих болест није унапредовала, чак и шест месеци након хируршког одстрањивања тумора, али остајући у физиолошким границама. Ово потенцијално значи да се мерење вредности

хомоцистеина може евентуално размотрити као маркер прогресије малигнух обољења мозга. Потребна су даља и комплекснија истраживања на већем броју испитаника како би се сви претходно изнети закључци потврдили и тиме повећала релевантност и клиничка примењивост наших резултата.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је образложена могућност употребе хомоцистеина, витамина В9 и В12 као прогностичких биомаркера код пацијената са дијагностикованим примарним туморима мозга.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Живанке Ђуровић под називом „**Прогностички значај вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви оболелих од малигнух тумора мозга**“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Како се вредности хомоцистеина нису битније разликовале код испитаника са бенигнуим у односу на оне са малигнуим туморима мозга како пре тако и након операције, закључујемо да са аспекта компарације између типа патохистолошког налаза, укупни хомоцистеин нема предиктивни значај.
2. Динамика промене хомоцистеина се није значајније мењала током временских инстанци мерења без обзира на то да ли се ради о бенигнуим или малигнуим туморима мозга, чиме смо показали да ни у овом погледу не можемо узети вредности хомоцистеина у обзир са прогностичког становишта.
3. Иако су просечне вредности фолне киселине преоперативно биле ниже код пацијената са малигнуим туморима мозга, након хируршке интервенције забележен је њихов пораст у свим временима мерења у односу на пацијенте са бенигнуим туморима мозга. Ово показује да вредности фолне киселине не морају бити повезане са лошијим типом патохистолошке дијагнозе. Додатно, више вредности овог витамина током целокупног периода праћења код испитаника са малигнуим туморима мозга сугерише да је његова повезаност са овим типом тумора значајнија, што је доказано у другом делу студије приликом испитивања динамике вредности овог витамина код прогресије болести.

4. Вредности витамина В12 могу се разматрати обрнуто пропорционално у склопу предикције појаве неповољног патохистолошког типа тумора мозга.
5. Преоперативна концентрација хомоцистеина показала се вишом код пацијената са прогресијом болести у поређењу са пацијентима код којих болест није унапредовала, при чему су вредности хомоцистеина код пацијената код којих је болест унапредовала биле ван физиолошког опсега.
6. Концентрација хомоцистеина била је значајно већа код пацијената код којих је болест унапредовала у поређењу са пацијентима код којих болест није унапредовала, чак и шест месеци након хируршког одстрањивања тумора, али остајући у физиолошким границама. Ово потенцијално значи да се мерење вредности хомоцистеина може евентуално размотрити као маркер прогресије малигнух обољења мозга.
7. Изгледа да постоји повезаност између одстрањења карцинома и пораста концентрације фолне киселине код ових пацијената. Ово указује да фолна киселина *per se* нема односно има мањи предиктивни значај са аспекта прогресије тумора у односу на укупни хомоцистеин, али њене ниске вредности додатно оснажују предиктивно становиште које хомоцистеин заузима.
8. Генерално анализирајући претходне резултате може се извести хипотетички закључак да ниже вредности фолне киселине у комбинацији са хиперхомоцистеинемијом могу бити прогностички показатељ за лошију прогнозу и прогресију болести код пацијената са малигнуим туморима мозга. Штавише, ове вредности се могу користити за процену ефикасности хируршког лечења, због чињенице да се концентрације ових параметара враћају у физиолошки опсег након операције.
9. Витамин В12 такође *per se* нема предиктивни значај са аспекта прогресије тумора, чиме су потврђени налази у вези са фолном киселином као другим есенцијалним витамином из В комплекса који је укључен у метаболизам хомоцистеина.
10. Потребна су даља и комплекснија истраживања на већем броју испитаника како би се сви претходно изнети закључци потврдили и тиме повећала релевантност и клиничка примењивост наших резултата.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан допринос разумевању повезаности метаболизма хомоцистеина, витамина В9 и В12 и примарних малигнух тумора мозга. На основу добијених резултата закључује се да ниже вредности фолне киселине у комбинацији са хиперхомоцистеинемијом могу бити прогностички показатељ за лошију прогнозу и прогресију болести код пацијената са малигнух туморима мозга.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија М23).

1. **Djurovic Z**, Jovanovic V, Obrenovic R, Djurovic B, Soldatovic I, Vranic A, Jakovljevic V, Djuric D, Zivkovic V. The importance of the blood levels of homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with primary malignant brain tumors. J BUON. 2020;25(6): 2600-2607. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Живанке Ђуровић под називом „**Прогностички значај вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви оболелих од малигнух тумора мозга**“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Живанке Ђуровић, под менторством ванредног професора Владимира Живковића, представља оригинални научни допринос у разумевању повезаности метаболизма хомоцистеина, витамина В9 и В12 и примарних малигнух тумора мозга.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Прогностички значај вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви оболелих од малигнух тумора мозга**“, кандидата Живанке Ђуровић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник

Доц. др Војин Ковачевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан

Проф. др Тихомир Илић, редовни професор Медицинског факултета
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област
Неурологија, члан

У Крагујевцу, 25.02.2022. године