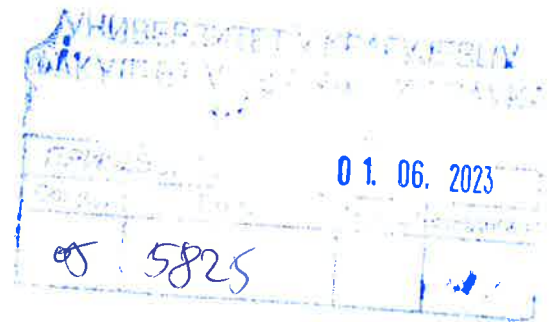


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



## 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 21.02.2023. године, одлуком број IV-03-72/21 формирана је Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Процена клиничког значаја нумеричко бодовних система за процену тежине болести и исхода лечења болесника са акутним панкреатитисом“, кандидата Оливере Маринковић, у следећем саставу:

1. **др Бојан Стојановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
2. **др Марина Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. **др Срђан Марковић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Оливере Маринковић и подноси Наставно-научном већу следећи

## 2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

### 2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње Оливере Маринковић под називом „Процена клиничког значаја нумеричко бодовних система за процену тежине болести и исхода лечења болесника са акутним панкреатитисом“, урађена је под менторством др Наташе Здравковића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидаткиња је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложила карактеристике акутног панкреатитиса, укључујући његову учесталост, етиологију, патофизиологију, дијагнозу и класификацију. Такође, размотрене су и компликације акутног панкреатитиса, као и еволуција тешког облика ове болести. Последње поглавље увода указује на важност различитих скоринг система, укључујући *Ranson-ов*, Панкреас скоринг систем, APACHE (енгл. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, APACHE), BISAP (енгл. *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*, BISAP), *Baltazar* и модификовани скор раног упозорења (енгл. *Modified Early Warning Score - MEWS*) као и индекс телесне масе, у предвиђању и процени тежине и прогнози акутног панкреатитиса.

Циљеви истраживања су јасно изложени и дефинисани, у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидаткиња је своју докторску дисертацију базирала на

испитивању фактора који су најједноставнији за примену и најобјективнији за процену тежине акутног панкреатитиса, предвиђање развоја компликација и исход лечења болесника.

Материјал и методе су пажљиво осмишљени и сагласни са онима који су одобрени при пријави тезе. Истраживање је спроведено као кохортна проспективна студија у Клиничко болничком центру (КБЦ) Бежанијска Коса у Београду, на одељењу хирургије и у јединици интензивног лечења (ЈИЛ) ниво II и III, у периоду од 29.02.2016 до 29.02.2018. Студија је добила одобрење Етичког комитета КБЦ Бежанијска Коса у Београду, у складу са смерницама Хелсиншке декларације и Добре клиничке праксе. Опсег истраживања укључивао је пацијенте хоспитализоване у КБЦ Бежанијска Коса са дијагнозом акутног панкреатитиса, оба пола, старијих од 18 година. Дијагноза акутног панкреатитиса је постављена на основу три критеријума: специфичан бол у трбуху, високе вредности серум амилаза и/или липаза, и палаз компјутеризоване томографије (енгл. *Computed tomography*, СТ) абдомена карактеристичан за акутни панкреатитис. За сваког пацијента су били евидентирани различити параметри као што су старосна доба, пол, коморбидитети, телесна тежина, етиологија акутног панкреатитиса и витални параметри. Учињени су различити хематолошки и биохемијски тестови, урађен рендгенски снимак грудног коша при пријему, СТ преглед трбуха и/или грудног коша на захтев ординирајућег лекара.

На основу прикупљених података, коришћене су различите методе за израчунавање вероватноће морталитета, укључујући *Ranson*-ов, Панкреас скоринг систем, АРАСНЕ II, MEWS (енгл. *Modified Early Warning Score*, MEWS) и BISAP скоринг системе. Сваки од ових система има јединствене параметре и начине бодовања за процену тежине акутног панкреатитиса и потенцијални морталитет. *Ranson*-ов систем бодовања укључује старост, број леукоцита, ниво глукозе, лактатне-дехидрогеназе (енгл. *Lactate dehydrogenase*, LDH) и аспартат-аминотрансфераза (енгл. *Aspartate aminotransferase*, AST). Скор  $\geq 3$  указује на тешку форму панкреатитиса, док је скор  $< 3$  показатељ лакше форме панкреатитиса. Панкреас систем бодовања узима у обзир старост, број леукоцита, ниво глукозе, уреју, парцијални притисак кисеоника у артеријској крви (PaO<sub>2</sub>), калцијум, албумин и LDH, са максималном вредношћу скорa 8.

АРАСНЕ II систем бодовања користи параметре као што су температура, артеријски притисак, срчана и респираторна фреквенција, PaO<sub>2</sub>, pH артеријске крви, натријум, калијум, креатинин, хематокрит, вредност леукоцита, Глазгов кома скор, старост и хроничне болести. Скор може бити у распону од 0 до 71. MEWS систем бодовања укључује телесну температуру, број респирација, срчану фреквенцију, систолни крвни притисак и стање свести. BISAP систем бодовања укључује вредност уреје, поремећај менталног статуса (Глазгов кома скор $<15$ ), SIRS (енгл. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS)  $\geq 2$ , старост  $> 60$  година и дијагностиковану плеуралну ефузију. Максимална вредност BISAP скорa је 5, а у зависности од резултата, служи за процену вероватноће морталитета.

Резултати овог истраживања акутног панкреатитиса су представљени кроз 22 графикона и 46 табела, објашњавајући комплексне релације и закључке добијене из података. Испитивана популација била је равномерно подељена међу мушкарцима и женама, а најчешћи идентификовани узрок болести била је калкулоза жучне кесе,

нарочито међу женама. Већина оболелих била је старија од 66 година, мада је било забележено да млађи болесници често развијају теже форме болести.

Како би се предвидели исходи и тежина акутног панкреатитиса, коришћено је неколико скоринг система, укључујући *Ranson*-ов, Панкреас, APACHE II, BISAP и MEWS скоринг систем. Иако су ови системи показали различиту ефикасност, сви су статистички значајно корелирали са смртним исходом током једногодишњег праћења болесника. Биомаркери запаљења, прокалцитонин (енгл. *Procalcitonin*, PCT) и C-реактивни протеин (енгл. *C-reactive protein*, CRP), такође су показали позитивну корелацију са вредностима ових скоринг система. Повећане вредности PCT биле су повезане са тежим формама болести и повишеним ризиком од смртог исхода. Вредност PCT седмог дана болести показао је највећу специфичност и сензитивност за предвиђање исхода лечења.

Ова студија је такође истакла да дужина хоспитализације не представља статистички значајан предиктор смртог исхода, иако има клиничког значаја. Откривено је да вредности биомаркера запаљења, CRP и PCT, имају предиктивну вредност не само за исход лечења, већ и за предвиђање тежине акутног панкреатитиса, слично као и поменути скоринг системи. Наведени биомаркери су показали највећу предиктивну вредност 48 сати након пријема пацијента.

Истраживање је идентификовало неколико фактора који су били повезани са лошим исходом, укључујући: присуство сепсе, септичног шока и тешке форме акутног панкреатитиса, дужину трајања механичке вентилације, продужено лечење у интензивној нези, повећане вредности биомаркера запаљења и високе вредности различитих скоринг система.

У светлу ових налаза, анализа различитих аспеката стања пацијента, вредности биомаркера и скоринг система могу обезбедити бољу процену и лечење болесника са акутним панкреатитисом. Иако су сви испитивани скоринг системи корисни, неки су показали већу специфичност и сензитивност у одређеним аспектима болести. Стога, у клиничкој пракси, комбинована употреба више скоринг система може побољшати тачност предвиђања исхода лечења.

У поглављу "Дискусија", исцрпно су објашњени резултати истраживања. Детаљно је обрађена анализа различитих скоринг система за прогнозу акутног панкреатитиса, као и утицај различитих клиничких и лабораторијских параметара на исходе лечења. Ово може бити значајно за планирање терапијских интервенција и прогнозу исхода болести у пацијената са акутним панкреатитисом.

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

Ова докторска дисертација значајно доприноси научној области изучавања акутног панкреатитиса. Детаљном анализом фактора ризика, карактеристика болести и утицаја различитих предикторних система на исход лечења, ова дисертација пружа богат извор информација за студенте медицине, клиничаре и истраживаче.

Дисертација је дала значајан увид у то како се различити скоринг системи - укључујући *Ranson*-ов, Панкреас, APACHE II, BISAP и MEWS - могу користити за

предвиђање исхода лечења и тежине акутног панкреатитиса. Овај рад је такође показао важност биомаркера запаљења, као што су CRP и PCT, у предвиђању исхода лечења.

Резултати овог истраживања могу помоћи у развоју нових стратегија и протокола за лечење акутног панкреатитиса, што би могло побољшати квалитет и исход болести. Обзиром на детаљност и опсежност ове дисертације, она би могла послужити као солидна основа за будућа истраживања. На основу ових налаза, истраживачи би могли да испитају додатне варијабле и тестирају нове хипотезе о акутном панкреатитису, доприносећи тако дубљем разумевању ове сложене болести.

Допринос ове докторске дисертације не ограничава се само на нивоу научног истраживања. Усмерена на практичне аспекте, она пружа богат увид у клиничку праксу, побољшавајући разумевање фактора који доприносе исходима лечења акутног панкреатитиса.

Подаци који су приказани у дисертацији могу помоћи лекарима у прогнозирању исхода болести, нарочито у идентификацији пацијената са већим ризиком од неповољних исхода. Такође, детаљна анализа различитих скоринг система може помоћи лекарима у одабиру најпогоднијих инструмената за оцењивање пацијената, што би могло утицати на квалитет пружене неге и беневит за пацијената.

Ова дисертација такође има потенцијал да допринесе едукацији у медицини- детаљно објашњава комплексне концепте и везе између различитих предиктора и исхода болести и може послужити као важан извор материјала за обуку студената медицине и младих лекара.

На крају, ова дисертација може послужити као основа за развој јавних здравствених политика и интервенција. На основу разумевања фактора ризика и узрока акутног панкреатитиса, могуће је развити стратегије за превенцију болести и побољшање исхода лечења на популационом нивоу. Ово би могло водити не само до побољшања у здравственим исходима, већ и до смањења здравствених трошкова.

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

Систематским претраживањем доступних биомедицинских база података "Medline" и "CoBSON", користећи кључне речи попут "Acute pancreatitis", "APACHE II", "mechanical ventilation", "CRP", "Procalcitonin", "MEWS", "BISAP", "Ranson score", "Pancreas score" и "admission to ICU", нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Стога Комисија закључује да докторска дисертација кандидаткиње Оливере Маринковић под називом "**Процена клиничког значаја нумеричко бодовних система за процену тежине болести и исхода лечења болесника са акутним панкреатитисом**" представља резултат оригиналног научног рада.

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

#### **A. Лични подаци**

**Прим. др Оливера Маринковић** рођена је 08.02.1967. у Приштини, где је завршила основну и средњу школу. Медицински факултет у Приштини уписала је 1985. године, а дипломирала 1991. године. У периоду од 1991. до 1992. године радила је као клинички лекар у Клиничко-болничком центру у Приштини, у Центру за анестезију и реанимацију. Специјализацију из анестезије и реаниматологије уписала је 1992. године на Медицинском факултету у Београду, коју је успешно завршила 1996. године. У периоду од 1996. до 2001. године радила је као специјалиста анестезије и реаниматологије на Клиници за Ортопедију и Трауматологију, где је од 1998. до 2001. године била начелник Одељења за анестезију. Од 2001. године, прим. др Оливера Маринковић је стално запослена као специјалиста анестезије и реаниматологије у Служби за анестезију, интензивну терапију и терапију бола КБЦ Бежанијска коса у Београду. У периоду од 2012. до 2014. године обављала је функцију шефа Одсека за анестезију, а од 2014. до 2018. године била је начелник Одељења за анестезију у истој Служби.

Академске докторске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписала је 2008. године, а усмени докторски испит положила је 2010. године. У октобру 2017. године стекла је звање примаријуса. Прим. др Оливера Маринковић је објавила 2 ауторска и 13 коауторских радова у целини, у домаћим и иностраним часописима, као и 44 рада у изводу (резиме, постер) домаћих и међународних зборника или суплемената, од којих је у 11 била први аутор. Коаутор је једног поглавља у уџбенику из анестезије.

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

1. **Marinkovic O**, Trpkovic S, Sekulic A, Ilic A, Pavlovic A, Loboda B, Grbovic V, Todorovic Z, Simovic S, Zdravkovic N. The importance of using inflammatory biomarkers and scoring systems in early assessment of severity and outcome of acute pancreatitis treatment. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2022;79:735-42. **M23**
2. Sekulic A, Trpkovic S, Pavlovic A, **Marinkovic O**, Ilic A. Scoring Systems in Assessing Survival of Critically Ill ICU Patients. *Med Sci Monit*. 2015;21:2621-9. **M23**
3. **Marinkovic O**, Trpkovic S, Sekulic A, Ilic AN, Zdravkovic N, Pavlovic A, Loboda B. Oxid Comparative Analysis of the Significance of Bisap and Mews Score for an Early Assessment of Illness Severity and Treatment Outcome of Acute Pancreatitis. *Experimental and Applied Biomedical Research (EABR)*. 2021;22(2):145-56. **M51**

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

Сprovedено истраживање у оквиру докторске дисертације кандидаткиње Оливере Маринковић потпуно се поклапа са пријављеном темом. Дефинисани циљеви истраживања и примењена методологија су у складу са онима који су одобрени у пријави тезе. Докторска дисертација кандидаткиње Оливере Маринковић обухвата следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Дисертација је написана на 107 страна и садржи 5 слика, 57 табела, 22 графикана. Поглавље Дискусија детаљно анализира и објашњава резултате истраживања, уз поређење са релевантним литературним подацима. Поглавље Закључци концизно и систематски дефинише закључке истраживања који су у складу са постављеним циљевима

истраживања. Поглавље Литература садржи 218 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу наведених чињеница, Комисија сматра да докторска дисертација кандидаткиње Оливере Маринковић под називом "**Процена клиничког значаја нумеричко бодовних система за процену тежине болести и исхода лечења болесника са акутним панкреатитисом**", по обиму и квалитету израде, потпуно одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.6. Научни резултати докторске дисертације**

1. Скоринг системи: *Ranson*-ов, Панкреас, APACHE II, BISAP и MEWS су се показали ефикасним у предвиђању исхода лечења и тежине акутног панкреатитиса. Сваки од ових скоринг система има своје предности и мане у предикцији смртног исхода и тежине болести.
2. Биомаркери запаљења: Вредности PCT и CRP су показале позитивну корелацију са вредностима различитих скоринг система. Високе вредности PCT су биле повезане са тежим формама болести и већим ризиком од смртног исхода. Вредности PCT мерене седмог дана имају највећу специфичност и сензитивност за предвиђање исхода лечења.
3. Везаност скоринг система и биомаркера запаљења: Утврђена је висока позитивна корелација између вредности различитих скоринг система, укључујући APACHE II, BISAP и Панкреас скоринг система. Најјача везаност је примећена између вредности APACHE II и Панкреас скоринг система.
4. Фактори лошег исхода: Присуство сепсе, септичног шока, тешке форме акутног панкреатитиса, дуже трајање механичке вентилације, дуже лечење у ЈИЛ, повећане вредности биомаркера запаљења и високе вредности скоринг система су се показали као фактори који су били повезани са лошим исходом.
5. Тачност предвиђања: Комбинација више скоринг система и биомаркера запаљења може побољшати тачност предвиђања исхода лечења и омогућити бољи третман пацијената са акутним панкреатитисом.

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

Резултати докторске дисертације Оливере Маринковић, која се бави проценом клиничког значаја нумеричко бодовних система за процену тежине болести и исхода лечења болесника са акутним панкреатитисом, имају велику применљивост и корисност у теорији и пракси.

У теорији, ова дисертација пружа значајан увид у различите нумеричке бодовне системе за процену тежине акутног панкреатитиса, допуњујући постојеће знање о њиховој ефикасности и прецизности. Кроз детаљну анализу различитих система као што су APACHE II, MEWS, BISAP, *Ranson* скор и Панкреас скор, ова дисертација доприноси бољем разумевању њихових предности и слабости, што може бити кључно за даље унапређење ових алата.

У пракси, резултати овог истраживања могу бити од непроцењивог значаја за клиничаре. Увођењем ефикаснијих и прецизнијих бодовних система у рутинску праксу, лекари би могли боље проценити тежину акутног панкреатитиса, чиме би се омогућило брже и ефикасније планирање терапијских мера. Такође, ова дисертација може помоћи у идентификовању пацијената који су под већим ризиком од компликација или лошег исхода, чиме се омогућава ранија интервенција и потенцијално побољшава исход лечења.

Стога, ова дисертација не само да пружа вредне увиде у тренутно стање бодовних система за процену акутног панкреатитиса, већ такође нуди и значајан темељ за даља истраживања овог важног аспекта клиничке праксе.

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

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SC1 листи категорија M23 и у часопису категорије M51.

1. **Marinkovic O**, Trpkovic S, Sekulic A, Ilic A, Pavlovic A, Loboda B, Grbovic V, Todorovic Z, Simovic S, Zdravkovic N. The importance of using inflammatory biomarkers and scoring systems in early assessment of severity and outcome of acute pancreatitis treatment. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2022;79:735-42. **M23**
2. **Marinkovic O**, Trpkovic S, Sekulic A, Ilic AN, Zdravkovic N, Pavlovic A, Loboda B. Oxid Comparative Analysis of the Significance of Bisap and Mews Score for an Early Assessment of Illness Severity and Treatment Outcome of Acute Pancreatitis. *Experimental and Applied Biomedical Research (EABR)*. 2021;22(2):145-56. **M51**

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње Оливере Маринковић под називом „Процена клиничког значаја нумеричко бодовних система за процену тежине болести и исхода лечења болесника са акутним панкреатитисом" сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидаткиње Оливере Маринковић под менторством др Наташе Здравковића, представља оригинални научни допринос у процени клиничког значаја различитих скоринг система и биомаркера запаљења за оцену тежине болести и исхода лечења болесника са акутним панкреатитисом.

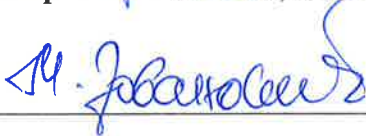
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Процена клиничког значаја нумеричко бодовних система за процену тежине болести и исхода лечења болесника са акутним панкреатитисом", кандидаткиње Оливере Маринковић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Бојан Стојановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу  
за ужу научну област Хирургија, председник



др Марина Јовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу  
за ужу научну област Интерна медицина, члан



др Срђан Марковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу  
научну област Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, мај 2023. године