



## ИЗВЈЕШТАЈ

*о оцјени подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације*

1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
Орган који је именовано комисију: Научно-nastavno веће Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci		
Датум именовања комисије: 15.6.2023.		
Број одлуке: 18/3.457/2023		
Чланови комисије:		
1. Simatović Milan	Redovni profesor	hirurgija
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci		Predsednik
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2. Delibegović Samir	Redovni profesor	hirurgija
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli		Član
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3. Grubor Nikica	Vanredni profesor	hirurgija
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu		Član
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
4.		
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
5.		
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област

**2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ**

Име, име једног родитеља, презиме: Zoran, Milan, Matković

Датум рођења: 24. 9. 1975.

Мјесто и држава рођења: Smederevo, Srbija

**2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије**

Година уписа:	1994.	Година завршетка:	2000.	Просјечна оцјена током студија:	9.03
---------------	-------	-------------------	-------	---------------------------------	------

Универзитет: у Београду

Факултет/и: Medicinski fakultet

Студијски програм:

Стечено звање:

**2.2. Студије другог циклуса или магистарске студије**

Година уписа:		Година завршетка:		Просјечна оцјена током студија:	
---------------	--	-------------------	--	---------------------------------	--

Универзитет:

Факултет/и:

Студијски програм:

Назив завршног рада другог циклуса или магистарске тезе, датум одбране:

Ужа научна област завршног рада другог циклуса или магистарске тезе:

Стечено звање:

**2.3. Студије трећег циклуса**

Година уписа:	2020.	Број ECTS остварених до сада:	360	Просјечна оцјена током студија:	8,58
---------------	-------	-------------------------------	-----	---------------------------------	------

Факултет/и:

Студијски програм:

**2.4. Приказ научних и стручних радова кандидата**

РБ		Категорија <sup>1</sup>
----	--	-------------------------

<sup>1</sup> Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању научних публикација („Службени гласник РС”, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС”, бр. 102/14) односно припадност рада часописима индексираним у свјетским цитатним базама.

1.	Matkovic Z, Zildzie M. Colonoscopic evaluation of Lower Gastrointestinal Bleeding(LGIB)- Practical Approach. Med Arch. 2021 aug, 75(4):274-279.	
<p>Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):Крварење из donjih partija gastrointestinalnog trakta(LGIB) је најчешћи разлог за извођење колоноскопије. До појаве свеже крви најчешће доводе хемориди и дивертiculoza kolona а нешто редје и колоректални карциноми. Колоноскопија је златни стандард за постављање дијагнозе. Анализирали смо симптоме и ендоскопске налазе као и време протекло од почетка симптома до извођења колоноскопије. У студију су ушли пацијенти прегледани колоноскопски у нашој установи током 2020 године, укупно 603. Просечна старост је била 62 године, прегледано је 53,7% мушкарца и 46,3% жена. Најчешћа индикација је била LGIB, потом нередовне столице и бол у трбуху. Најчешћи ендоскопски налаз били су хемориди(42%), у 2/3 се радило о мушкарцима, нормалан налаз је установљен код 1/3 пацијената. Комбиновани налази су надјени код 95 пацијената. Када смо поредили групу са LGIB и групу без LGIB видело се да нема разлике између полова кад се радило о хеморидима. Група пацијената без LGIB је имала знатно чешће бол у трбуху, нередовне столице и губитак тежине. Група пацијената са LGIB је знатно чешће била подргнута колоноскопији у првих 30 дана од појаве симптома, раније су се јављали на преглед.(p=0,016) Више од половине пацијената је било старије од 61 године. Препоручује се извођење комплетне колоноскопије ради детекције проксималних лезија.</p>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
2.	Matkovic Z. Emergency surgery in regional hospital before and during the Covid-19 pandemic South-East European Endo- Surgery. 2022;1:39-44.	
<p>Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):У раду смо приказали као се једна регионална болница и хитна хирушка служба сналазила у ванредној ситуацији каква је била епидемија COVID-19.Упоредили смо број прегледа, пријема и број операција током месеца јула и августа пре и током пандемије COVID-19.(2019 и 2020 године). Добивене резултате упоредили смо са подацима из литературе. Укупна број прегледа је приближно исти у два посматрана периода, док је број пријема током пандемије био мањи за 36%, а укупан број операција мањи за 17%. број ургентних операција је био мањи за 39,3% током пандемије. Већи је број урађених апендектomiја, холецистектомија, ресекција колона и ректума био пре пандемије, приближно исти број операција услед перфорација шљужних органа, док је током пандемије било нешто више ампутација екстремитета и операција укљеštenih кила. Добивени подаци не одступају значајно од литератurnih података.</p>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
3.	Matkovic Z, Djekic Matkovic N. Ogilvie syndrome in a COVID-19 Patient with Pneumonia, Absolute Tachyarrhythmia and Hearth Failure: a Case Report. Scr Med. 2021 Jun;52(2):160-4.	
<p>Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):Осим респираторних симптома током пандемије COVID-19 запажена је и значајна учесталост симптома gastrointestinalnog trakta. Наузежа, повраћање, дијареја и абдоминални бол су били нешто редји од респираторних симптома. Критично теški пацијенти могу развити дигестивне компликација укључујући и pseudoopstrukцију колона као што је Ogilvijev sindrom. Дигестивни симптоми се могу развити и пре респираторних. У раду приказујемо случај 75 годишње пацијенткиње са обојаном пнеумонијом, апсолутном аритмијом и срчаном слабошћу код које је дошло до развоја клиничке слике ileusa. Радило се о dilatацији цекума, ушодног и попречног колона 12 до 14cm. Након краће преоперативне припреме извели смо ресекцију-десна хемиколектомија. Хирушки збринута, пацијенткиња задобива плућну тромбоемболију и долази до фаталног ishoda 9-тог постоперативног дана упркос свим терапијским мерима.</p>		
РБ	Подаци о референци	Категорија

4.	Matkovic Z, Djekic Matkovic N, Maric S, Stjepanovic M. Divertikuloza kolona. Naši kolonoskopski nalazi-retrospektivna opservaciona studija.. 6. medjunarodni kongres doktora medicine Republike Srpske. 16-18.9.2022. Banja Vrućica. Zbornika sažetaka i izabranih radova u cjelini.	
----	--	--

Кратак опис садржаја (до 150 ријечи): Divertikuloza spada medju najčešće bolesti debelog creva u starijoj populaciji u razvijenim zemljama. Obično se radi o asimptomatskom obliku, ali se u 25 do 30% slučajeva razvijaju simptomi. Dijeta sa malo dijetnih vlakana usporava tranzit kroz crevo i neki ljudi razvijaju divertikulozu usled porasta pritiska u lumenu i slabosti zida creva. Nastaje opstrukcija fekalitiam i divertikulitis. Želeli smo da utvrdimo učestalost divertikuloze i simptomatskih oblika i naš tretman i podatke uporedimo sa podacima iz literature. Studijska populacija su pacijenti koji su pregledani kolonoskopksi u našoj ustanovi u periodu od 1.1.2020. do 31.12.2020. godine. Ukupno je obavljeno 603 kolonoskopije i divertikuloza je nadjena kod 111 pacijenata.(18,4%).kod 61 muškarca i 50 žena.većina pacijenata je bila starija od 61 godine.(58.7%). Najčešća lokacija divertikuloze je bila na sigmi i silaznom kolonu u 82 slučaja(73.8%),masivna divertikuloza je bila kod 18 pacijenata au 93 je bila srednje izražena. Znaci divertikulitisa su uočeni kod 27 pacijenata(24,32%) a hematohezija kod 11(10%). Komplikovani oblici divertikulitisa uočeni su kod pet pacijenata, kod dva pacijenta je došlo do perforacije što je hirurški rešavano. Naši podaci se slažu sa podacima iz literature, osim u tretmanu nekomplikovanih divertikulitisa. Naš stav je primena antibiotika dok u literaturi preovladava opservacioni tretman.

РБ	Подаци о референци	Категорија
5.	Matkovic Z, Panzalovic D. Iskustva u hirurškom tretmanu karcinoma kolona i rektuma u hirurškoj službi opšte bolnice u Doboju u periodu od 2002. do 2006. godine. Radovi i sažeci sa drugog kongresa doktora medicine Republike Srpske. Scr Med. 2007:38(1)(1 suppl).	

Кратак опис садржаја (до 150 ријечи): Karcinomi kolorektuma su najčešći maligni tumori visceralnih organa trbušne duplje. Osnovni princip lečenja jeste radikalna hirurška intervencija. Cilj rada je bio da se utvrde sledeće karakteristike tumora: distribucija prema starosti i polu pacijenata, lokalizacija tumora, stadijumi u kojima je postavljena dijagnoza ,metode lečenja i komplikacije. U radu su analizirani pacijenti operisani u našoj bolnici u periodu od 1.1.2002. do 31.12.2006. godine. Ukupno je operisano 264 bolesnika (150 muškaraca i 114 žena), prosečne starosti 66,3 godine. Kao hitan slučaj operisano je 84 bolesnika (31.8%). Najčešća lokalizacija u hitnoći je bila na rektumu(ileus) i na cekumu(perforacija). Ukupno je uradjeno 286 operativnih zahvata ( 22 pacijenta su bila dva puta operisana). Najčešća lokalizacija tumora je bila na rektumu, 102 pacijenta(38,4%), cekumu i ascendentnom kolonu, 54(20,4%), rektosigmoidni prelaz 37(14%), descendenti kolon, 26(9,8%), transversalni kolon,10 slučajeva(3,7%), čitav kolon(polipoza), 2 slučaja(0,75%). Hematogene metastaze su nađene kod 43 bolesnika (16,3%). Infiltracija limfnih čvorova i okolnih organa zabeležena je u 32 slučaja(12,2%). Najčešće su radene sledeće operacije:Op.sec Miles 54(18,8%), Hemicolectomia lat.dex., 53(18,5%), Exteriorisatio colonis, 47(16,4%), potom nešto ređe Hemicolectomia lat.sin., Op.sec Dixon, Op.sec Hartman. Najčešća komplikacija je bila dehiscencija anastomoze, u 11 slučajeva od 142 operacija sa anastomozom(7,73%). Oboleli od karcinoma kolorektuma sa većinom starije osobe muškog pola. Znatan broj ih se javio u poodmakloj fazi bolesti,tek nakon komplikacija osnovne bolesti kao što su ileus, perforacije, metastaze, infiltracija susednih organa. Najčešće primenjivani operativni zahvati su amputacija rektuma( Op.sec Miles) i hemicolectomia lat.dex. Polovina operacija je završena kreiranjem anastomoze što je u skladu sa literaturom.

*Оцјена релевантности научне и стручне активности кандидата за предложену тему*

дисертације:		
Да ли студент испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ

### 3. ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

Име и презиме: Zoran Aleksić
Академско звање: Docent
Научно поље и ужа научна област: hirurgija
Матична институција стицања избора у звање: Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci
<p>Биографија (до 300 ријечи): Zoran Aleksić rođen je u Jošavci, opština Čelinac 20.9.1962 godine. Osnovnu školu završio je u Jošavci, gimnaziju u Banjoj Luci. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci 1988. godine. U Domu zdravlja Čelinac bio je zaposlen do 1992. godine. Od 1992. godine zaposlen u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske. Specijalistički ispit iz opšte hirurgije položio 1996. godine na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu. Postdiplomske studije upisao na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci 2003. godine i položio sve ispite. Odbranio magistarski rad na temu "Istraživanje hirurškog lečenja kolorektalnog karcinoma u hitnom i redovnom operativnom programu" na Medicinskom fakultetu univerziteta u Banjoj Luci 2008. godine. Od polaganja specijalističkog ispita angažovan kao stručni saradnik na predmetu Hirurgija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci, nakon toga izabran za višeg asistenta na istom predmetu. Doktorsku disertaciju pod nazivom "Uticaj individualnog hirurškog iskustva na učestalost dehiscencije kolo-rektalne anastomoze poslije prednje resekcije rektuma kod oboljelih od rektalnog karcinoma" odbranio 2018. godine na Medicinskom fakultetu univerziteta u Kragujevcu. Zaposlen na klinici za opštu i abdominalnu hirurgiju UKC RS od 1992. godine, trenutno radi kao načelnik klinike. Odlukom Senata univerziteta u Banjoj Luci od 31.1.2019. godine izabran u zvanje docenta za užu naučnu oblast Hirurgija. Učestvuje u izvođenju nastave studenata medicine, zdravstvene njege i stomatologije na predmetu hirurgija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci. Učestvovao na više kongresa u zemljama u okruženju, kao i na usavršavanjima iz oblasti abdominalne hirurgije, laparoskopije i endoskopije. Monografiju pod nazivom "Izazovi u hirurgiji karcinoma rektuma" objavio je 2021. godine u izdanju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci. Docent dr Zoran Aleksić je predsednik Upravnog odbora Udruženja hirurga Republike Srpske.</p>

Радови из области којој припада приједлог теме докторске дисертације:		
РБ	Навести појединачно радове, књиге, поглавља. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Категорија
1.	Aleksić Z. Prevencija kolorektalnog karcinoma kao naučni izazov. Međunarodni naučni skup: Uloga i značaj nauke u savremenom društvu. Banja Luka, decembar 2007. 252-267. Zbornik radova.	

2.	Aleksić Z, Kostić D, Marić Z, Simatović M, Stakić I. Učestalost i rezultati liječenja kolorektalnog karcinoma u dva vremenska perioda. Sedmi međunarodni kongres "Ekologija, zdravlje, sport". 21-23.05.2015. Banja Luka. Originalni naučni rad.	
3.	Aleksić Z, Vulović M, Milošević B, Cvetković A, Tomić D, Trkulja N et al. Uticaj individualnog hirurškog volumena na rane postoperativne ishode posle resekcije rektuma zbog karcinoma. Vojnosanitetski pregled. 2017;DOI:10.2298/VSP171020187. M23.	
4.	Aleksić Z, Stojadinović I, Živanović-Maužić I, Jeremić D, Radunović A, Milenković Z, Stojković A, Stanković I, Vulović M. Treatment of subacute osteoporotic vertebral compression fractures with percutaneous vertebroplasty- a case report. Vojnosanitetski pregled. 2017. On line- First Issue 00, pages:37-37;DOI:10.2298/VSP170130037A. M23	
5.	Aleksić Z, Simatović M, Jaćimović N, Škeljić L. Naša iskustva u primjeni neoadjuvantne terapije za karcinom želuca. XIX sastanak hirurga Republike Srpske i hirurške sekcije SLD, Foča.22-24 jun 2023.	
<b>Да ли ментор испуњава прописане услове?</b>		<b>ДА</b> <b>НЕ</b>

#### 4. ПОДАЦИ О КОМЕНТОРУ

Име и презиме:

Академско звање:

Научно поље и ужа научна област:

Матична институција стицања избора у звање:

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Радови из области којој припада приједлог теме докторске дисертације:

РБ	Навести појединачно радове, књиге, поглавља. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Категорија
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

**Да ли коментор испуњава прописане услове?**

**ДА**

**НЕ**

<b>5. ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ</b>		
<b>5.1. Формулација назива дисертације (наслова)</b>		
Efekti levosimendana na akutnu ishemiју mezenterijuma kod pacova.		
Да ли је наслов тезе подобан?	ДА	НЕ
<b>5.2. Научно поље и ужа научна област</b>		
Hirurgija		
Да ли су научно поље и ужа научна област исти као код ментора/коментора?	ДА	НЕ
<b>5.3. Предмет истраживања</b>		
Mogući protektivni- antiishemijski uticaj levosimendana na akutnu ishemiју mezenterijuma izazvanu privremenim klemovanjem arterije mezenterike superior u eksperimentalnom modelu kod pacova. Mogući protektivni uticaj levosimendana na leziju creva i udaljenih organa tokom ishemiје i kasnije reperfuzije mezenterijuma.		
Да ли је предмет истраживања релевантан и у складу са предложеним насловом?	ДА	НЕ
<b>5.4. Релевантност и савременост коришћених референци и литературе са списком литературе</b>		
<p>Akutna ishemiја mezenterijuma (AMI) je naglo nastala kritična redukcija protoka krvi u mezenterijumu prema важећем vodiču svetskog удружења urgentne hirurgije.(1) Ova bolest spada u hitna hirurška stanja sa visokim morbiditetom i mortalitetom, od 60 do 80%.(2) Incidenca je niska, 6-8 na 100 000, ili 1 na 1000 hospitalizovanih, ili 1 na 100 pacijenata sa kliničkom slikom akutnog abdomena što pokazuju najnovije epidemiološke studije. (3). Učestalost raste u starijoj populaciji i smatra se da je AMI češća pojava kod starijih od 80 godina nego akutna upala crvuljka (4, 5, 6). Klinička sumnja je presudna u pogledu ishoda, jer tretman, preduzet na vreme, može dovesti do potpunog опоравка.(1, 7) Patofiziološki posmatrano prekid krvotok dovodi do губитка kiseonika, deplecije adenozin trifosfata (ATP) i porasta laktata kao posledica anaerobne glikolize. Metaboliti, tako nastali, dovode do poremećaja u radu jonskih pumpi i influksa jona kalcijuma što dovodi do оштећења ćelijske membrane-proces lipidne peroksidacije. Otvaranje mitohondrijalnih propusnih prelaznih pora (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) vodi do promena u permeabilnosti zida creva i translokacije bakterija i endotoksina usled lezije enterocita. (8, 9) Kompleksnost ovog oboljenja dolazi do izražaja jer i uspostavljanje cirkulacije-reperfuzija često nije dovoljna, već naprotiv može izazvati veće štete nego prvobitni prekid cirkulacije-ishemiја. (10) Tokom ishemijsko-reperfuzijske povrede osim lezija primarnog organa - u ovom slučaju creva, uočene su i lezije udaljenih organa i one nastaju uglavnom tokom reperfuzije. (2, 7, 11) Lezije nastaju usled oslobađanja reaktivnih kiseoničnih vrsta (reactive oxygen species, ROS), aktivacijom leukocita-neutrofila i pojavom sistemskog inflamatornog odgovora organizma (SIRS). Ključnu ulogu ima pojava oksidativnog stresa. (12, 13) ROS dovodi do aktivacije fosfolipaze A2 i leukotrijena i do ćelijske smrti. Ova dva procesa (ishemiја i reperfuzija) se susreću na nivou mitohondriја. U slučaju AMI manifestacije su destrukcija intestinalne bariјere, porast vaskularne permeabilnosti, oslobađanje inflamatornih citokina i apoptotičkih faktora. (8) Nadatani je u svoјoj studiji iz 2018. godine ukazao na značaj mikrobioma i poremećaja koji nastaju zbog destrukcije intestinalne bariјere. Više od 1000 različitih mikroorganizama živi u crevu čoveka sa narušavanjem bariјere otvoren im je put do regionalnih limfnih žlezda i do portne cirkulacije. (14) Kiseonični paradoks i obnova cirkulacije mogu dovesti do kardijalne disfunkcije što je pokazala studija Hortona i White-a. (15) Iglesias je opisao pojavu edema pluća, zapravo ARDS-a u istoj situaciji. (16) Opisane su lezije jetre.</p>		

bubrega, srca, pluća i mozga . Mnogi inflamatorni medijatori aktiviraju brojne signalne puteve formirajući ćelijske i biomedijatorske mreže što za posledicu ima ne samo leziju creva u smislu nekroze već i poremećaj čitavog organizma - razvoj sindroma multiorganske disfunkcije (MODS), acidoze, sepse, sepičnog šoka i letalnog ishoda. (17, 18) U istraživanjima AMI proučavaju se faktori endotelne disfunkcije, najčešće adhezioni molekuli, vaskularni - vascular cellular adhesion molecul (VCAM) i interćelijski - intercellular adhesion molecul (ICAM), zatim inflamatorni citokini, kao što su faktor tumorske nekroze (TNF alfa), interleukin 1 beta (IL 1 beta), interleukin 6 (IL 6) i parametri oksidativnog stresa (Superoksid dismutaza (SOD), Katalaza (CAT), Glutation (GSH), super oksid anjon radikal, vodonik peroksid, azot oksid). (19,20) Oksidativni stres ima centralno mesto tokom ishemije i reperfuzije. (21,22,23)

Tretman AMI je najsvrsishodniji u prvih 6 sati („zlatni sat“) kada je moguć potpuni oporavak creva - restitutio ad integrum. Poslednjih godina naglasak je na multidisciplinarnom pristupu. (1,24) Osim klasičnog hirurškog pristupa sa kojim se često kasni, sve više se teži konzervativnom tretmanu. Dok u hirurškom smislu interveniše resekcijom nekrotičnih delova creva ili revaskularizacijom arterije mezenterike superior težimo da smanjimo nastalu štetu, konzervativnim pristupom bi se delovalo i na lokalnom planu - smanjiti potrebu za resekcijom creva ali i sistemski - smanjenjem lezija udaljenih organa. Brojna su istraživanja na tom polju i korišćene su brojne potencijalno efikasne supstance, što je u svojoj obimnoj studiji iz 2019. godine prikazao Soares. (25) Navode se kateholamini, glutamin, papaverin, niskomolekularni heparini, deksemetedomidin, alopurinol... Upotrebu vazoaktivnih amina (nekateholamina) u mezenterijalnoj ishemiji je prikazao Brenan u svojoj studiji. (26) Koristili su se antioksidansi (27,28), melatonin, albendazol. (29)

Levosimendan je kao lek prvi put registrovan 2000. godine u Švedskoj za kratkorajni tretman akutne srčane insuficijencije kod kritičnog ugroženih pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja (JII). Radi se o kalcijumskom senzitivizeru ( pojačava osetljivost miofibrila na jone kalcijuma)koji je inotrop ali ima i vazodilatatorni efekat,(dejstvom na ATP zavisne kalijumove kanale), te se često naziva i inodilatator. Vremenom je, pre desetak godina, primećen i njegov vazodilatatorni-antiishemijski efekat na mezenterijalnu cirkulaciju. (30) Sejerman je 2011. godine prikazao protektivni efekat levosimendana tokom ishemijsko-reperfuzijske poredbe i uticaj na apoptozu.(31)Takodje je primećen i dodatni antiinflamatorni efekat te je ta njegova kompozitna aktivnost ispitivana u više eksperimentalnih modela sepse. Tako je u studiji sa izazivanjem peritonitisa punkcijom cekuma levosimendan pokazao povoljan efekat na ukupno preživljavanje. (32, 33, 34). U japanskoj studiji iz 2019. godine, levosimendan dat kao pretretman je poboljšao ukupno preživljavanje kod pacova sa parcijalnom hepatektomijom i izazvanim septičnim stanjem. (35) Polat je 2013. godine u eksperimentalnoj studiji na pacovima pokazao da levosimendan dat intraperitonealno kao pretretman smanjuje nivo inflamatornih citokina i ROS-a. (36) Mi smo želeli da ispitamo uticaj levosimendana na faktore inflamacije i oksidativnog stresa ali i lezije samog creva (ileum) i udaljenih organa jetre i bubrega patohistološki i imunohistochemijski radi procene apoptoze.

#### Literatura

1. Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. World J Emerg Surg. 2017 Aug 7;12:38.
2. Khun F, Schiergens TS, Klar E. Acute Mesenteric Ischemia. Visc Med. 2020 aug;36(4):256-262.



3. Kase K, Reintam Blaser A, Tamme K, Mandul M, Forbes A, Talving P, Murruste M. Epidemiology of Acute Mesenteric Ischemia: a Population-Based Investigation. *World J Surg* 2023 Jan; 47(1):173-181.
4. Zettervall SL, Lo RC, Soden PA, Deery S, Ultee KH, Pinto DS, Wyers MC, Schermerhorn ML. Trends in treatment and mortality for Mesenteric Ischemia in the United States from 2000 to 2012. *Ann Vasc Surg*. 2017 Jul;42:111-119.
5. Karkkainen K, JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (part I) – incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Feb;31(1):15-25.
6. Tamme K, Reintam Blaser A, Laissar KT, Mandul M, Kals J, Forbes O, Acosta S, Bjorck M, Starkopf J. Incidence and outcomes of acute mesenteric ischemia. A systematic review and meta analysis. *BMJ Open*. 2022 Oct 25;12(10):e062846.
7. Memet O, Zhang I, Shen J. Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia. *Ann Transl Med*. 2019 Aug;7(16):394.
8. Cerquiera NF, Hussni CA, Yoshida WB. Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. *Acta Cir Bras*. 2005 Jul-Aug;20(4):336-43.
9. Tahir M, Arshid S, Fontes B, Castro MS, Luz IS, Botelho KLR, Sidoli S, Schwammle V, Roepstorff P, Fontes W. Analysis of the Effect of Intestinal Ischemia and Reperfusion on the Rat Neutrophils Proteome. *Front Mol Biosci*. 2018 nov 29;5:89.
10. Tabriziani H, Ahmad A, Narasimha D, Bergamaschi R, Frishman WH. A nonsurgical Approach to Mesenteric Vascular Disease. *Cardiol Rev*. 2018 Mar/apr;26(2):99-106 .
11. Acosta S, Bjorck M. Modern treatment of acute mesenteric ischaemia. *Br J Surg*. 2014 Jan;101(1): e100-8.
12. Li G, Wang S, Fan Z. Oxidative stress in Intestinal ischemia-reperfusion. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 14;8:750731.
13. Ahmed M. Ischemic bowel disease in 2021. *World J Gastroenterol*. 2021 Aug 7;27(29):4746-4762.
14. Nadatani Y, Watanabe T, Shimada S, Otani K, Tanigawa T, Fujiwara Y. Microbiome and intestinal ischemia/reperfusion injury. *J Clin Biochem Nutr*. 2018 jul;63(1):26-32.
15. Horton JW, White DJ. Lipid peroxidation contributes to cardiac deficits after ischemia and reperfusion of the small bowel. *Am J Physiol*. 1993 May;264(5Pt 2):H1686-92.
16. Iglesias JL, LaNoue JL, Rogers TE, Inman L, Turnage RH. Physiologic basis of pulmonary edema during intestinal reperfusion. *J Surg Res*. 1998 dec;80(2):156-63.
17. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med*. 2004 May 24;164(10):1054-62.
18. Liao S, Luo J, Kadier T, Ding K, Chen R, Meng Q. Mitochondrial DNA Release Contributes to Intestinal Ischemia/reperfusion injury. *Front Pharmacol*. 2022. Mar 16;13:854994.
19. Grootjans J, Lenaerts K, Derikx JP, Matthijsen RA, de Bruine AP, van Bijnen AA et al. Human intestinal ishaemia-reperfusion-induced inflammation characterized: experiences from a

new translational model. *Am J Pathol.* 2010. May;176(5):2283-91.

20. Florim S, Almeida A, Rocha D, Portugal P. Acute mesenteric ischemia. A pictorial review. *Insights imaging.* 2018 okt; 9(5): 673-682.

21. Zhu R, Wang Y, Zhang L, Guo Q. Oxidative stress and liver disease. *Hepatol Res.* 2012;42(8):741-9.

22. Yeh YC, Wu Cy, Cheng YJ, Liu CM, Hsiao JK, Chan WS, et al. Effects of dexmedetomidine on intestinal microcirculation and intestinal epithelial barrier in endotoxemic rats. *Anesthesiology.* 2016;125(2):355-67.

23. Herminghaus A, Laser E, Schulz J, Truse R, Vollmer C, Bauer I, et al. Pravastatin and gemfibrozil modulate differently hepatic and colonic mitochondrial respiration in tissue homogenates from healthy rats. *Eur J Pharmacol.* 2019;853:364-70.

24. Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, Mariani D, Martinez I, Pereira J, Ponchietti L, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016 Apr;42(2):253-70.

25. Soares ROS, Losada DM, Jordani MC, Evora P, Castro-E-Silva O. Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the latest Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci.* 2019 oct 11;20(20):5034.

26. Brennan CA, Osei-Bonsu P, McClenaghan RE, Nassar A, Forget P, Kaye C, Ramsay G. Vasoactive agents in acute mesenteric ischemia in critical care. A systematic review. *F1000res.* 2021 Jun 8;10:453.

27. Gutierrez-Sanchez G, Garcia-Alonso I, Gutierrez Saenz de Santa Maria J, Alonso-Varona A, Herero de la Parte B. Antioxidant-Based Therapy reduces Early-Stage Intestinal Ischemia-reperfusion Injury in Rats. *Antioxidants (Basel).* 2021 May 27;10(6):853.

28. Yilmaz AS, Badak B, Erkasap N, Ozkurt M, Colak E. The Effect of Antioxidant astaxanthin on Intestinal ischemia Reperfusion damage in Rats. *J Invest Surg.* 2023 mar 5:2182930.

29. Badripour A, Behzadi M, Hasanipour A, Azar PRS, Rahbar A, Abbaslou Z, et al. Albendazole ameliorates inflammatory response in a rat model of acute mesenteric ischemia reperfusion injury. *Biomed Pharmacother.* 2022 sep; 153:113320.

30. Aygun H, Olguner C, Koca U, et al. The effect of postreperfusion levosimendan in an experimental intestinal ischemia-reperfusion model. *J Anesth Analg Crit Care.* 2022; 2:45.

31. Scheiermann P, Beiras-Fernandez A, Mutlak H, Weis F. The protective effects of Levosimendan on ischemia/reperfusion injury and apoptosis. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2011 Jan;6(1):20-6.

32. Utiger JM, Glas M, Levis A, Prazak J, Hengg M. Description of a rat model of polymicrobial abdominal sepsis mimicking human colon perforation. *BMC Res Notes* 2021 jan 7;14(1):14.

33. Sjaastad FV, Jensen IJ, Berton RR, Badovinac VP, Griffith TS. Inducing Experimental Polymicrobial Sepsis by Cecal Ligation and Puncture. *Curr Protoc Immunol.* 2020 dec;131(1):e110.

34. Tsao CM, Li KY, Chen SJ, Ka SM, Liaw WJ, Huang HC, Wu CC. Levosimendan attenuates multiple organ injury and improves survival in a peritonitis-induced septic shock: studies in a rat model. Crit Care. 2014 Nov 29;18(6):652.

35. Sakaguchi T, Hashimoto Y, Matsushima H, et al. Levosimendan pretreatment improves survival of septic rats after partial hepatectomy and suppresses iNOS induction in cytokine-stimulated hepatocytes. Sci Rep. 2019 sep 16;9(1):13398.

36. Polat B, Albayrak A, Halici Z, Karakus E, Bayir Y, Demirci E, Cadirci E, Odaci E, Yayla M, Atamanalp SS. The effect of levosimendan in rat mesenteric ischemia/reperfusion injury. J Invest Surg. 2013 dec;6(6):325-33.

Да ли су коришћена литература и референце релевантне у погледу обима, садржаја и савремености.

ДА

НЕ

### 5.5. Циљеви истраживања

-Ispitati markere inflamacije(TNF-alfa, IL-1, IL-6), parametre oksidativnog stresa(SOD,CAT,GSH, H2O2, O-, NO), transaminaze(AST,ALT) tokom akutne ishemije i reperfuzije mezenterijuma.

-Ispitati patohistološke i imunohistohemijske promene na organima( terminalni ileum, jetra, bubrezi).

-Ispitati protektivni efekat levosimendana u pretretmanu akutne ishemije i reperfuzije mezenterijuma.

Да ли су циљеви истраживања јасно дефинисани и усклађени са предметом истраживања?

ДА

НЕ

### 5.6. Хипотеза истраживања: главна и помоћне хипотезе

Levosimendan primenjen kao pretretman akutne ishemije i reperfuzije mezenterijuma smanjuje produkciju inflamatornih citokina, parametara oksidativnog stresa i lezije creva i udaljenih organa. Levosimendan ima protektivni efekat u akutnoj mezenterijalnoj ishemiji i reperfuziji.

Да ли је хипотеза истраживања јасно дефинисана?

ДА

НЕ

### 5.7. Очекивани резултати

Očekuje se da levosimendan primenjen kao pretretman smanji lezije organa tokom akutne ishemije mezenterijuma. Značaj istraživanja je u tome što bi levosimendan kao vazodilator i inotrop mogao da se rutinski koristi u ranom tretmanu akutne mezenterijalne ishemije.

Да ли је образложен научни значај и/или потенцијална примјена очекиваних резултата?

ДА

НЕ

### 5.8. План рада и временска динамика

-Rad sa eksperimentalnim životinjama u laboratorijama Instituta za Biomedicinska istraživanja u Banjoj Luci u trajanju od oko mesec dana.

- Biohemijske i patohistološke i imunohistohemijske analize u trajanju od oko dva meseca.

-Statistička obrada podataka i prikaz rezultata u trajanju od oko tri meseca.

-Pisanje doktorske disertacije u trajanju od 4 do 6 meseci uz korišćenje najnovije literature.

Да ли су предложени одговарајући план рада и временска динамика израде дисертације?

ДА

НЕ

### 5.9. Материјал и методологија рада

Eksperimentalne životinje, pacovi Wistar soja, starosti 8 do 10 nedelja, iz istog legla, težine od 270 do 300 grama. Životinje odgajane u metalnim kavezima sa ciklusima svetla i tame na 12 sati, na temperaturi od 22 do 24 stepena Celzijusa uz slobodan pristup hrani i vodi.

Davanje supstanci će se obaviti 30 minuta pre laparotomije, intraperitonealno.(fiziološki rastvor ili levosimendan zavisno od grupe). Izazivanje ishemije će se vršiti klemovanjem arterije

mezenterike superior pomoću male atraumatske vaskularne kleme i to blizu njenog ishodišta iz aorte. Formiraće se 5 grupa životinja po 6 životinja u svakoj grupi, ukupno 30.

**Prva grupa:** Lažna operacija(Sham), samo laparotomija, bez klemovanja art.mezenterike superior, (AMS), eutanazija nakon 120 minuta

**Druga grupa:** Kontrolna, laparotomija, klemovanje-ishemija u trajanju od 30 minuta i potom reperfuzija u trajanju od 90 minuta, nakon toga eutanazija.

**Treća grupa:** Davanje levosimendana u dozi od 1mg/kg, laparotomija, bez klemovanja AMS, eutanazija nakon 120 minuta.

**Četvrta grupa:** Davanje levosimendana u dozi od 1mg/kg, laparotomija, klemovanje AMS,ishemija 30 minuta,potom puštanje kleme i reperfuzija u trajanju od 90 minuta, eutanazija.

**Peta grupa:** Davanje levosimendana u dozi od 4mg/kg, laparotomija, klemovanje AMS, ishemia 30 minuta,puštanje kleme i reperfuzija u trajanju od 90 minuta, eutanazija.

Uzeće se uzorci krvi za serumske analize radi određivanja markera inflamacije i transaminaze i uzorci krvi za lizat eritrocita radi određivanja markera oksidativnog stresa.

Uzeće se organi za PH I IHN analize.

Za statističku obradu podataka koristiće se program SPSS 20.0 for Windows i Med Calc.Koristićemo se deskriptivnom statistikom( aritmetička sredina, standardna devijacija). Za utvrđivanje razlika unutar grupa upotrebiće se parametrijska ili neparametrijska analiza varijanse sa odgovarajućim posthoc testom ( Bonferroni ili Kruskall-Wallis). Za utvrđivanje razlike između grupa koristiće se Vilcoxon-ov test za vezane uzorke. Statistički značajna razlika procenjivaće se na nivou p manje od 0.05. Dobijeni rezultati će se prikazati tabelarno i grafički.

Да ли су предвиђени материјал и методологија рада одговарајући?	<u>ДА</u>	НЕ
<b>5.10. Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад</b>		
Banja Luka, Institut za Biomedicinska istraživanja, laboratorije za patofiziologiju, biohemiju i patologiju.		
Да ли су предвиђени одговарајуће мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли је планирана сарадња са другим институцијама у земљи и иностранству?	<u>ДА</u>	<u>НЕ</u>
Да ли је тема подобна?	<u>ДА</u>	НЕ

<b>6. ЗАКЉУЧАК</b>		
Да ли студент испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли је тема подобна?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли ментор испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли коментор испуњава прописане услове?	ДА	НЕ

Образложење (до 300 ријечи):

Na osnovu uvida u priloženu dokumentaciju zaključujemo da dr Zoran Matković ispunjava sve Zakonom o Univerzitetu propisane uslove, potrebne za odobrenje teme za izradu doktorske disertacije. Predložena tema je aktuelna i zanimljiva kako sa naučnog tako i sa preventivnog i kliničkog aspekta. Ciljevi studije su jasno definisani a navedena metodologija predstavlja adekvatnu i efikasnu tehniku kojom je moguće dobiti pouzdane rezultate. Komisija je utvrdila da predloženi mentor, Doc dr Zoran Aleksić, specijalista opšte hirurgije, docent Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci ispunjava sve uslove za mentorstvo. Na osnovu svega izloženog, Komisija za ocenu podobnosti teme, kandidata i mentora za izradu doktorske disertacije upućuje pozitivnu ocenu i sa zadovoljstvom predlaže Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci da se prihvati pozitivna ocena kandidata i teme pod nazivom "Efekti levosimendana u akutnoj ishemiji mezenterijuma kod pacova", te pokrene dalji postupak izrade doktorske disertacije.

Мјесто и датум:

Banja Luka, 31. 7. 2023.

Milan Simatović, redovni profesor,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci  
Председник комисије  
UNIVERZITET U BANJOJ LUCI  
MEDICINSKI FAKULTET U BANJOJ LUCI  
REDOVNI PROFESOR  
KLINIKA ZA DEŠTU I ABDOMINALNU HIRURGIJU

Samir Delibegović, redovni profesor,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli

Члан



Nikica Grubor, vanredni profesor,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Члан

  
Проф. др. Никича Грубор  
спец. опште хирургије  
114820

Име и презиме, титула и звање

Члан

Име и презиме, титула и звање

Члан

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије дужан је да у извјештај унесе образложење, односно разлоге због којих не жели да потпише извјештај.

У прилогу Извјештаја доставити:

1. Одлуку о прихватању пријаве теме докторске дисертације;
2. Одлуку о именовану Комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације;
3. Доказе о подобности чланова комисије (радови и пратећи докази из члана 12. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 31. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године); и
4. Доказе о подобности ментора/коментора (радови и пратећи докази из члана 11. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 30. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године).