

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-3-216 од 17.04.2025.години, именована је Комисија за оцјену и одбрану урађене докторске дисертације кандидата Мр сц. мед. др Далибора Бошковића под насловом "Полиморфизам *АПОЕ* гена као предиктор постоперативног когнитивног поремећаја" ( у даљем тексту: Комисија)<sup>1</sup> у сљедећем саставу:

1. Доц. др Дејан Марковић, доцент, ужа научна област Анестезија, Медицински факултет Београд, Универзитет у Београду, предсједник Комисије
2. Проф. др Ненад Лаловић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије
3. Проф. др Векослав Митровић, ванредни професор, ужа научна област Неурологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије
4. Проф. др Николина Елез-Бурнјаковић, ванредни професор, ужа научна област Хумана генетика, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије
5. Доц. др Раде Милетић, доцент, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

Комисија је прегледала, оцијенила докторску дисертацију и о томе подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву сљедећи

## ИЗВЈЕШТАЈ

### о оцјени урађене докторске дисертације

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Урађена докторска дисертација којом је испитиван постоперативни когнитивних поремећај (ПОКП) послије операције карцинома дебелог цријева и утицај гентских те других социдемографских фактора на развоја ПОКП представља актуелну проблематику која је са научног аспекта веома значајна. ПОКП доводи до продужене хоспитализације, повећава постоперативни морбидитет и морталитет, а такође повећава трошкове лијечења и има веома негативан утицај на квалитет живота пацијената и породице послије операције. До сада се зна да су главни фактори ризика за развој ПОКП године старости, дуго трајање хируршке интервенције и анестезије, ниво едукације, пол, постоперативна бол, већи |

<sup>1</sup> Комисија има најмање три члана од којих најмање један није у радном односу на Универзитету

губитак крви, злоупотреба алкохола, лијекови у анестезији као и генетски фактори (*АПОЕ* ген). У досадашњој научној литератури нисмо пронашли студије које се истраживала однос између *АПОЕ* ε4 алела и ПОКП код пацијената који су оперисани од карцинома дебелог цријева под општом анестезијом. Поред тога, испитивали смо и утицај других социодемографских и клиничких фактора на инциденцу ПОКП. Усљед глобалног тренда продужења очекиваног животног вијека и све већег броја старије популације, значајно је порасла и потреба за оперативним лијечењем истих јер је то и даље примарни начин лијечења, што нас на крају доводи до сазнања да би ПОКП могао постати проблем епидемиолошких размјера. Током овог истраживања увидјела се велика важност употребе психометријског теста као саставног дијела преоперативне припреме због процјене когнитивног статуса код пацијента који се спремају за хируршку интервенцију као и употребна психометријских тестова у раној детекцији когнитивног поремећаја после операције. Веома је важно открити и разумјети основни механизам који је одговоран за настанак ПОКП јер би се на тај начин смањила учесталост ПОКП код пацијената који су подвргнути хируршкој интервенцији у општој анестезији.

2. Оцјену да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Урађена докторска дисертација представља оригинално научно дјело, а наведени кандидат је изабрао оригинални приступ у овом истраживању. Коришћењем савремене и сложене методологије добијени су веома значајни и оригинални резултати који се огледају у испитивању појединачних као и удржених фактора ризика за настанак ПОКП. Оваква испитивања до сада нису публикована што ову дисертацију чини потпуно оригиналном.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Кандидат је током спроведеног истраживања добио значајне и оригиналне резултате. Захваљујући јединственом и веома добро одабраном приступу проблему, кроз студију којом су обухваћена 113 испитаника, пронађено је следеће:

1. Није уочена статистички значајна разлика у односу на когнитивни статус измјерен помоћу ММСЕ теста код пацијената подијељених према присуству или одсуству *АПОЕ* ε4 алела кад су у питању пол, брачни статусу и године едукације седам дана и три мјесеца после операције.

2. Три мјесеца после операције ПОКП је био статистички значајно повезана са старијим пацијентима ( $\geq 65$  година) ( $p=0,003$ ) чији је когнитивни статус измјерен психометријским тестом.

3. Између група пацијената подијељених на основу присуства или одсуства *APOE* ε4 алела, чији је когнитивни статус измјерен помоћу MMSE теста, није уочена статистички значајна разлика у односу на БМИ седам дана и три мјесеца после операције.
4. Код пацијената који су имали ПОКП седам дана после операције и присутан *APOE* ε4 алел уочена је статистички значајна повезаност ( $p=0,007$ ).
5. Код испитиваних пацијената на основу скорa MMSE теста уочена је висока статистичка значајност ( $p=0,023$ ) у присуству ПОКП седам дана после операције када је у питању просјечно трајање операције ( $4.43\pm0.87$ ) код пацијената који су имали алел *APOE* ε4 али те разлике није било после три мјесеца.
6. Код испитиваних пацијената на основу скорa MMSE теста није уочена статистичка значајност у присуству ПОКП седам дана и три мјесеца после операције када је у питању просјечно трајање операције ( $4.43\pm0.87$ ) код пацијената који нису имали алел *APOE* ε4.
7. Хируршка дијагноза, тип оперативног лијечења, дужина операције, дужина хоспитализације тј. дужина постоперативног лијечења, вриједности интраоперативног уноса течности као и постоперативног уноса течности нису били статистички значајни фактори за настанак поремећаја когнитивних функција код испитиваних пацијената у постоперативном периоду.
8. Хронична обољења (дијабетес и хипертензија) нису утицали на поремећај когнитивног статуса код пацијената који су подвргнути операцији карцинома дебелог цријева.
9. Код свих испитаника није уочена статистички значајна разлика у односу на когнитивни статус измјерен помоћу MMSE теста када је у питању крвна група и Rx фактор.
10. Анализом когнитивног статуса испитиваних пацијената на основу коришћеног психометријског теста, када је у питању количина крви ординирана током операције и количина крви ординирана после операције нисмо уочили да постоји статистички значајна разлика у когнитивном статусу пацијента прије и после операције без обзира на присуство или одсуство *APOE* ε4 алела.
11. Код пацијента који нису имали алел *APOE* ε4 уочена је статистички значајна разлика када су у питању наведене биохемијске анализе урађене прије операције ЦК ( $p=0,050$ ) и ЛДХ ( $p=0,032$ ) у односу на ПОКП седам дана после операције.
12. Код пацијената који нису имали алел *APOE* ε4 уочена је статистички значајна разлика у настанку ПОКП за биохемијске анализе које су урађени прије операције, амилаза ( $p=0,049$ ) и креатинин ( $p=0,032$ ), а статистички висока значајност је добијена за уреу ( $p=0,021$ ) три мјесеца после операције, за остале биохемијске анализе није добијена статистичка значајност.

13. За пацијенте који нису имали алел *APOE* ε4 уочена је статистичка значајност у настанку ПОКП седмог дана после операције када је у питању АСТ ( $p=0,057$ ) који је урађен седам дана после операције, за остале биохемијске анализе није добијена статистичка значајност

14. Код пацијената који су имали присутан алел *APOE* ε4 уочена је статистички значајна разлика у поремећају когнитивних функција три мјесеца после операције када је у питању креатинин ( $p=0,046$ ) и висока статистичка значајност када је у питању  $\gamma$ ГТ ( $p=0,023$ ) који су урађени седмог дана после операције, остале биохемијске анализе нису имале статистички значај.

15. Код пацијената који су имали присутан алел *APOE* ε4 није уочена статистички значајна разлика у поремећају когнитивних функција три мјесеца после операције када су у питању наведене биохемијске анализе урађене прије операције.

16. Вриједности комплетне и диференцијалне крвне слике нису били статистички значајни фактори за настанак ПОКП седам дана и три мјесеца после операције код испитиваних пацијената.

17. Код пацијената подијељених на основу присуства или одсуства *APOE* ε4 алела, величине тумора, броја уклоњених лимфних чворова и начина инвазије тумора није уочена статистички значајна разлика у поремећају когнитивних функција после операције.

18. У нашој студији, витални параметри, систолни и дијастолни крвни притисак као и вриједност сатурације интраоперативно нису имали статистички значај за настанак ПОКП.

19. Интензитет постоперативног бола одређен на основу ВАС скале нису имали статистички значај на поремећај когнитивног статуса код оперисаних пацијената измјерен психометријским тестом седам дана и три мјесеца после операције.

4. Оцјену о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему (по поглављима)<sup>2</sup>

#### **Увод**

У поглављу увод кандидат даје приказ досадашњих сазнања из литературе која су непосредно везана за предмет докторске дисертације. Кандидат је у уводу јасно дефинисао појам когнитивног статуса и постоперативног когнитивног поремећаја у цјелини са њиховом преваленцијом и социо-економским посљедицама као и приказ најзаступљенијих когнитивних поремећаја (пажњу и памћење) те савремену класификацију истих. Такође, у уводу су детаљно описани различити фактори ризика повезани са настанком

<sup>2</sup> Испуњеност обима и квалитета у односу на пријављену тему, нарочито, треба да садржи: аналитички и системски прилаз у оцјењивању истраживачког постављеног предмета, циља и задатака у истраживању; испуњеност научног прилаз у доказивања тврдњи или претпоставки у хипотезама, са обрадом података

постоперативног когнитивног поремећаја, а приказана су и досадашња сазнања из литературе о међусобној повезаности познатих фактора ризика са развојем ПОКП. На крају овог поглавља јасно је истакнут научни проблем који је везан за непознанице о комплексном утицају различитих фактора ризика и њиховој међусобној повезаности на настанак ПОКП.

### **Циљеви**

Циљеви истраживања су јасно постављени и усаглашени са наведеним хипотезама.

### **Материјал и методе**

Кандидат је јасно указао на материјал и научни метод истраживања у свом раду, веома прецизно су дефинисани критеријуми за укључивање и искључивање из студије, као и статистичке методе за обраду података.

### **Резултати**

Резултати су јасно приказани у виду табела и графикана, правилно су анализирани статистичким методама обраде података те су адекватно и јасно интерпретирани.

### **Дискусија**

Резултати истраживања су поређени са сличним истраживањима која су урађена у свијету, на основу доступне литературе.

### **Закључак**

У овом поглављу кандидат је указао на најважније налазе истраживања и јасно и таксативно навео најважније закључке докторске дисертације који представљају одговоре на сва питања постављена у циљевима истраживања.

### **Литература**

У раду је цитирано 134 библиографске јединице из ове области, правилно наведених у тексту и поглављу Литература. Више од 40% референци припадају онима објављеним у посљедњих 5 година.

Докторска дисертација је по квалитету, обиму и сложености испунила циљеве и задатке постављене у пријави дисертације.

Оригинални научни допринос кандидата у овом истраживању представља објашњење директног утицаја одређеног/их фактора ризика за настанак ПОКП после операције карцинома дебелог цријева у општој анестезији као и важност психометријског ММСЕ теста прије и после операције као главног индикатора ПОКП.

#### 6. Примјењивост и корисност резултата у теорији и пракси<sup>3</sup>

Истраживања у свијету па и код нас указују на константно повећање преваленције ПОКП првенствено код оперисаних пацијената који имају неки од наведених фактора ризика чиме овај проблем постаје све актуелнији и изазовнији за бројне истраживаче широм свијета.

Резултати овог истраживања помоћи ће у разумијевању утицаја различитих фактора на развоја ПОКП код пацијената оперисаних од карцинома дебелог цријева у општој анестезији. Идентификовање познатих фактора ризика, познавање преоперативног когнитивног стања пацијента као и одређивање постоперативног когнитивног стања пацијента важно је за креирање адекватних неурогонитивних терапијских мјера и успостављању протокола лијечења оваквих пацијента.

#### 7. Начин презентирања резултата научној јавности<sup>4</sup>

С обзиром да ова дисертација има несумњив квалитет и актуелност, Мр сц. мед. др Далибор Бошковић је публикувао и презентовао научној и широј јавности дио резултата своје докторске дисертације у часописима Војносанитетски преглед (ИФ=0,2) и Биомедицинска истраживања:

Dalibor Bošković, Sanja Marić, Nenad Lalović, Srdjan Mašić, Nikolina Elez-Burnjaković, Rade Miletić, Dragan Spaić, Jelena Krunic. ***APOE gene polymorphism as a potential predictor of postoperative cognitive dysfunction in colon cancer surgery under general anesthesia.*** Vojnosanitetski preglad (2025); Online First April, 2025; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP241009025B>

<sup>3</sup> Истаћи посебно примјењивост и корисност у односу на постојећа рејешења теорије и праксе

<sup>4</sup> Наводе се радови докторанта у зборницима и часописима у којима су објављени (истраживачки проблеми и резултати предмета истраживања докторске дисертације)

D. Bošković, S. Marić. **Effect of perioperative blood loss on cognitive function disorders after colon cancer surgery**. Biomedicinska istraživanja , Vol. 13, , No. 1, pp. 11-20, ISSN 1986-8537, ISBN 1986-8529, UDK 57+61, URL <http://biomedicinskaistrazivanja.mef.ues.rs.ba>, 2022

#### 8. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ<sup>5</sup>

На основу детаљне анализе докторске дисертације под називом “Полиморфизам АПОЕ гена као предиктор постоперативних когнитивних функција”, Комисија је једногласно закључила да је кандидат изабрао актуелну и оригиналну тему истраживања коју је спровео поштујући све принципе научног рада и користећи савремене методе испитивања и анализе резултата. Добијени резултати, оригинални по свом садржају и интерпретацији, представљају значајан допринос савременој медицинској науци, а посебно у области клиничке медицине. На основу наведеног, Комисија са задовољством предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати извјештај о урађеној докторској дисертацији и одобри јавну одбрану докторске дисертације Мр сц. мед. др Далибору Бошковићу, којом ће стећи звање доктора медицинских наука.

Мјесто: Фоча

Датум: 07.05.2025.година

---

<sup>5</sup> У закључку се, поред осталог, наводи и назив квалификације коју докторант стиче одбраном тезе

## Комисија

1 Доц. др Дејан Марковић, доцент, ужа научна област Анестезија, Медицински факултет Београд, Универзитет у Београду, предсједник Комисије

---

2 Проф. др Ненад Лаловић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

---

3 Проф. др Векослав Митровић, ванредни професор, ужа научна област Неурологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

---

4 Проф. др Николина Елез-Бурнјаковић, ванредни професор, ужа научна област Хумана генетика, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

---

5 Доц. др Раде Милетић, доцент, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

---

Издвојено мишљење<sup>6</sup>:

1. \_\_\_\_\_, у звању \_\_\_\_\_ (НО \_\_\_\_\_, УНО \_\_\_\_\_,  
Универзитет \_\_\_\_\_,  
Факултет \_\_\_\_\_ у \_\_\_\_\_, члан Комисије;

---

---

<sup>6</sup> Чланови комисије који се не слажу са мишљењем већине чланова комисије, обавезни су да у извештај унесу издвојено мишљење са образложењем разлога због се не слажу са мишљењем већине чланова комисије (члан комисије који је издвојио мишљење потписује се испод навода о издвојеном мишљењу)