

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 19.01.2026. године, број 7/XII-7/1-ДМ, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„ЗНАЧАЈ И МЕСТО ЦИТОКИНА, ПРОТЕИНА АКУТНЕ ФАЗЕ И ТРАУМА СКОРОВА У
ПРОЦЕНИ ИСХОДА ЛЕЧЕЊА И ПОСТАВЉАЊУ ИНДИКАЦИЈА ЗА РЕКОНСТРУКТИВНУ
ХИРУРГИЈУ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ТЕШКОМ ТРАУМОМ“**

кандидата др Даниела Мијаљице, запосленог у Клиници за ургентну хирургију, Центра за пријем и збрињавање ургентних стања - Ургентни центар, Универзитетског клиничког центра Србије у Београду.

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Владимир Ђукић	Професор	Хирургија	МФУБ
др Сања Станковић	Доцент	Медицинска биохемија	ФМН Крагујевац

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Дејан Раденковић	Професор	Хирургија	МФУБ
др Ненад Иванчевић	Професор	Хирургија	МФУБ
др Андреј Вељковић	Професор	Биохемија	МФ Ниш

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Даниела Мијаљице написана је на српском језику, на укупно 210 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви истраживања, материјал

и методе, резултати истраживања, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 63 табеле и 35 графика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и списак скраћеница коришћених у тексту.

У **уводу** је најпре дефинисан појам тешке трауме и политрауме, приказана општа и регионална епидемиологија, као и биомеханика и патолошка анатомија тупе и пенетрантне трауме. Посебна пажња је посвећена актуелном тумачењу патофизиолошких процеса у трауми, нарочито синдрома системског инфламаторног одговора и пратећих синдрома. Објашњена је улога алармина - ДАМП молекула, кореспондирајућих рецептора (ППР, ТЛР), као и траумом изазваног оксидативног стреса и исхемијско-реперфузионог оштећења. Потом су објашњени улога и механизми биолошких ефеката биомаркера: интерлеукина-6, Ц-реактивног протеина и прокалцитонина у трауми. Приказани су основни концепти квантитативног представљања трауме, бодовање и бодовни системи у трауми, као и посебно траума бодовни системи примењени у истраживању: ИСС, ТРИСС, АПАЧИ 2, СОФА и ЦТП. Потом је посебно детаљно и фундаментално обрађена улога хирургије у збрињавању тешке трауме. Приказана је актуелна концепција дијагностике и раног збрињавања трауме. Јасно су дефинисани модалитети збрињавања: неоперативни (НОП), интервентни (ИНТ) и оперативни (ОП), уз посебан осврт на принципе ресусцитације и хирургије "контроле штете" (ДЦР и ДЦС). Посебно је обрађена траума јетре, као проблем у трауматологији, као и сједињен класификациони систем AAST-OIS/WSES. На адекватан начин су приказани клинички и дијагностички критеријуми индиковања дефинисаних модалитета збрињавања (НОП/ИНТ/ОП) тешке трауме са освртом на улогу траума бодовних система и биомаркера. Коначно, изнесене су релевантне, најтеже компликације у тешкој трауми, посматране и обрађене у истраживњу (синдром мултиорганске дисфункције-МОДС, сепса, септични шок) као и негативан исход тешке трауме, односно морталитет.

Циљеви истраживања су комплексни, вишекомпонентни и прецизно дефинисани. У првом циљу дефинисано је испитивње кинетике, односно промене вредности серумских концентрација биомаркера: интерлеукина-6, Ц-реактивног протеина и прокалцитонина у времену, током прве пост-трауматске недеље у тешкој трауми. Вредности су праћене у групи трауме са и без повреда јетре. Други циљ је испитивање корелације, тј. односа вредности биомаркера и траума скорова у тешкој трауми. Трећи циљ је испитивање

предиктивне вредности серумских концентрација биомаркера за наступање негативног исхода: морталитета и развоја компликација (септичног шока и МОДС-а), конципираног као рани и касни исход, након прве и четврте пост-трауматске недеље. Четврти циљ је испитивање односа вредности биомаркера и траума скорова са модалитетима лечења тешке трауме, док је пети циљ испитивање постојања основе за предиктивну вредност биомаркера и траума скорова у индиковану раног оперативног збрињавања тешке трауме. Тиме су постављени оквири свеобухватном испитивању улоге биомаркера, траума скорова, модалитета лечења и исхода збрињавања тешке трауме.

У поглављу **материјал и методе** детаљно је описана научна методологија ове проспективне кохортне студије спроведене на Клиници за ургентну хирургију, Центра за пријем и збрињавање ургентних стања - Ургентни центар, Универзитетског клиничког центра Србије, која је обухватила укупно 75 тешко повређених и критично оболелих пацијената, у временском периоду од 3 године. Критеријуми укључења и искључења, дијагностички протокол, праћење и збрињавање испитаника, су били у складу са важећим Националним протоколом за збрињавање трауме. Пацијенти су подељени у две групе према присуству трауме јетре, као параметра од посебног интереса. Детаљно је изложена процедура бодовања пацијената примењеним бодовним системима, чиме су обухваћени сви сценарији политрауме. Сви испитаници-траума пацијенти, су третирани на истоветан начин, као и траума пацијенти који нису обухваћени студијом, док се експериментација и оригиналност приступа истраживања састоји у комбинацији посматраних параметара примењених у анализи развоја и предикције компликација, морталитета и оперативног лечења. Описане су методе одређивања серумске концентрације биомаркера, узоркованих нултог, првог, трећег и седмог дана пост-трауматски. Ова студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом, а одобрена је од стране Етичког комитета Медицинског факултета Универзитета у Београду. Сви пацијенти су дали писани пристанак пре укључења у студију. Статистичка анализа је јасно описана, док је примена статистичких тестова била адекватна.

Резултати су детаљно приказани и јасно графички представљени у контексту клиничких импликација. Испитивање кинетике вредности биомаркера је показало очекиване резултате и трендове, са највишим вредностима ИЛ-6 нултог, ЦРП-а трећег и ПЦТ-а првог дана, и заједничким опадајућим трендом ка седмом дану. Иако су уочене више вредности ИЛ-6 у пацијената са траумом јетре, ова разлика није била значајна. Током

прве пост-трауматске недеље није уочен орган-специфичан образац вредности биомаркера, у односу на трауму јетре, док се ИЛ-6, својим вредностима показао као орган-релевантан. Такође, ИЛ-6 је за разлику од ЦРП-а и ПЦТ-а, показао корелацију средње јачине са тежинским скором - ИСС, скором предикције преживљавања / морталитета - ТРИСС, као и физиолошким скоровима тежине ЈИЛ тока - АПАЧИ 2 и СОФА, чиме се издвојио као најприменљивији међу тестираним биомаркерима у трауми. Овоме у прилог говори и предиктивност високих вредности ИЛ-6 нултог дана за морталитет, седмог дана за развој септичног шока, док је предиктиван свих дана посматрања прве пост-трауматске недеље, за развој МОДС-а. Вредности ЦРП-а првог и трећег дана су предиктивне за развој МОДС-а, док је ПЦТ најпоузданији као предиктор септичног шока, свих дана посматрања, прве пост-трауматске недеље. У погледу односа вредности биомаркера са модалитетима лечења, ИЛ-6 је показао значајно високе вредности нултог и првог дана, док је ЦРП показао значајно високе вредности трећег дана, за интервентно и етапно хируршки збринуте. Резултати испитивања предиктивне вредности за индиковање раног оперативног лечења тешке трауме, су потврдили да високе вредности ИЛ-6 нултог и првог, ЦРП-а и ПЦТ-а трећег дана, сугеришу индиковање оперативног лечења, али не самостално, већ у сагласју са свим другим индикационим параметрима протокола збрињавања трауме.

Дискусија је написана детаљно, јасно и систематично, пратећи структуру циљева, и уз адекватан приказ података других, релевантних истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације. Кандидат је критички сагледао значај својих резултата, истакао потенцијални допринос у клиничкој пракси, ограничења, као и даље правце истраживања.

Закључци систематично и јасно приказују резултате, у одговору на декларисане циљеве студије. Дисертација својим резултатима, клиничким импликацијама и закључцима потврђује значајну улогу биомаркера, нарочито интерлеукина-6, и траума бодовних система, у раној процени тежине, предикције исхода и развоја компликација, и индиковању раног оперативног лечења тешке трауме. Закључци подржавају рутинску клиничку примену ових параметара у збрињавању тешке трауме, са циљем даљег смањења морталитета, али не самостално, већ у контексту и сагласју са свим осталим индикационим параметрима важећих протокола.

Коришћена литература садржи 270 адекватно наведених и цитираних референци и обухвата фундаменталне, релевантне и актуелне изворе из ове области.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације **„ЗНАЧАЈ И МЕСТО ЦИТОКИНА, ПРОТЕИНА АКУТНЕ ФАЗЕ И ТРАУМА СКОРОВА У ПРОЦЕНИ ИСХОДА ЛЕЧЕЊА И ПОСТАВЉАЊУ ИНДИКАЦИЈА ЗА РЕКОНСТРУКТИВНУ ХИРУРГИЈУ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ТЕШКОМ ТРАУМОМ”** (енгл. The role of cytokines, acute phase proteins and trauma scores in assessment of the treatment outcome and reconstructive surgery indications for severe trauma patients), аутора Даниела Мијаљице, утврђено је да подударане текста износи 4%. Овај степен подударности докторске дисертације и одређене сличности са другим текстовима у овој области, првенствено су последица коришћења стандардизоване терминологије, дефиниција и цитиране литературе, и употребе широко прихваћених описа методологије, што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18), изјављујемо да извештај процене указује на висок степен оригиналности докторске дисертације, те се поступак одбране може наставити.

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

У поглављу резултата, кандидат је детаљно описао карактеристике кохорте, које су конзистентне са циљном тежинском селекцијом. Просечна старост и индекс телесне масе испитаника, говоре у прилог старења опште траума популације и скретања ка гојазности, као главном преморбидитету, у складу са глобалним трендовима. Уочена је доминатна афекција мушкараца (2,75:1) као и тупа траума (97,3%) као главни механизам, док је афекција јетре у политрауми била у 52% испитаника. Укупни морталитет износи 36%, морталитет од II-IV пост-трауматске недеље (птн) износи 31%, док је морталитет у I

птн: 9,3%. Показано је да су главни носиоци укупног mortalитета "секундарни удар", септичне (сепса: 62,7%, септични шок: 8,0%) и компликације масивне трансфузије (МТП) на терену хеморагијског шока (васкуларна инсуф. са ДЦР-ом: 66,2%). Оперативни третман политрауме је заступљен у 69,3%, при чему је фаворизован ДЦС (38,6%), у складу са протоколом. Оперативни третман трауме јетре у 54% испитаника, је релативно изједначен са конзервативним третманом (46%). Интервентне АГ/АЕ процедуре су такође изједначено присутне у кохорти (6,7% и 5,1%). Примена и тестирање траума скорова је показало значајну прогностичку вредност ИСС (AUROC: 0,860, $p < 0,001$), АПАЧИ 2 и СОФА (AUROC: 0,866 и 0,863, $p < 0,001$) док се ТРИСС скор показао као најбољи предиктор раног mortalитета у трауми (AUROC: 0,900, $p < 0,001$). Испитивањем кинетике серумских концентрација ИЛ-6, највише вредности су измерене нултог (Д0: $Г1: 204,4 < Г2: 220,9$ pg/mL), ЦРП-а трећег (Д3: $Г1: 107,2 < Г2: 137,3$ mg/L), ПЦТ-а првог (Д1: $Г1: 1,6 < Г2: 2,2$ ng/mL), са заједничким опадајућим трендом ка седмом дану. Конзистентно више вредности су постојале у испитаника са траумом јетре (Г2), свих дана посматрања, иако разлика у односу на политрауматизоване без трауме јетре (Г1), није била значајна ($p > 0,05$). Испитивањем односа вредности биомаркера и траума скорова показано је постојање позитивне повезаности ИЛ-6 и ИСС, АПАЧИ 2 и СОФА скорова (средње јачине; $r_s = 0,48$, $r = 0,35$, $r = 0,31$; $p < 0,001$) као и негативне повезаности са ТРИСС скором ($r_s = -0,49$; $p < 0,001$). Вредности ИЛ-6 нултог дана су значајно више код преминулих испитаника (Д0: $739,5 > 204,4$ pg/mL, $p = 0,007$) и јесу предиктор mortalитета. У погледу септичног шока, предиктивне су вредности ИЛ-6 седмог (Д7: $139,9 > 42,3$ pg/mL, $p < 0,015$) и ПЦТ-а свих дана посматрања (Д0-7: $3,6 - 13,1$ ng/mL, $p < 0,05$). Вредности ИЛ-6 (Д0-7: $62,2 - 294,6$ pg/mL, $p < 0,05$) и ПЦТ-а (Д0-7: $0,34 - 2,51$ ng/mL, $p \leq 0,05$) нултог, првог, трећег и седмог дана посматрања, односно ЦРП (Д1-3: $125,2 - 127,8$ mg/L, $p < 0,05$) првог и трећег дана посматрања, су предиктивне за развој МОДС-а. У погледу модалитета лечења, вредности ИЛ-6 првог дана (Д1: $65,6 - 199,9$ pg/mL, $p = 0,003$; ИНТ-тип 2 $p = 0,022$, ДЦС-тип 3 $p = 0,007$), ЦРП-а трећег дана (Д3: $92,3 - 193,9$ mg/L, $p = 0,01$; ДЦС-тип 3, $p = 0,008$) имају клинички значај, сугеришући разграничење између интервентног (тип 2, АГ/АЕ) и оперативног-ДЦС (тип 3) збрињавања ($p < 0,05$); док ПЦТ није показао значајност у овом погледу ($p > 0,05$). Значајан однос са модалитетима лечења, је показао ИСС скор (28-43 бод, $p = 0,021$; ИНТ-тип 2 $p = 0,03$) у смислу детерминације тежине пацијената који могу бити кандидати за оперативно збрињавање, али не и ТРИСС ($p = 0,191$) скор. Испитивањем предиктивне вредности за индиковање раног оперативног лечења тешке трауме, значајност су

показали ИЛ-6 нултог и првог ($D0:306,3 > 161,1$ pg/mL, $p=0,028$; $D1:124,9 > 71,7$ pg/mL, $p=0,045$), ЦРП трећег ($D3:135,2 > 96,4$ мг/L, $p=0,035$), ПЦТ првог и трећег ($D1:2,60 > 0,86$ ng/mL, $p=0,022$; $D3:1,10 > 0,50$ ng/mL, $p=0,031$) дана, за оперисане, сугеришући предиктивност за оперативно лечење.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Дискусија је изложена систематично, екстензивно и аргументовано, са јасним критичким освртом на добијене резултате и њихову валидност. Кандидат је резултате структуриране као директне одговоре на постављене циљеве, упоредио са значајним, широко-цитираним, фундаменталним трауматолошким (Keel и сар., 2006, Lenz и сар., 2007, Pape и сар., 2014, Qiao и сар., 2018, Aneja и сар., 2022, Smyth и сар., 2022, Lotfalla и сар., 2023, Holtenius и сар., 2024) и другим студијама (Sapan и сар., 2016, Binkowska и сар., 2018, Weihs и сар., 2023, ʒhoudhary и сар., 2023, Zhou и сар., 2024, Laishram и сар., 2024) које су се издвојиле резултатима.

Приказани укупни морталитет у студији од 36%, тј. рани, у првој птн од 9,3%, је приближан вредностима Weihs-а и сар. из 2022 (29,7%), али висок у односу на серију Hildebrand-а и сар. из 2009 (14,7%). Морталитет кохорте је поредив, релевантан и конзистентан обзиром на тежинску суперселекцију, али се може смањити већом клиничком применом ДЦР-ДЦС и хибридног приступа у збрињавању трауме. Присуство СИРС-а у кохорти од 90.6% у првој птн, истиче патофизиолошки значај овог процеса, као основе за развој компликација и негативног исхода (NeSmith и сар., 2009, Dharap и сар., 2017). Циљ третмана пацијената у ЈИЛ-у, јесте спречавање даље прогресије и развоја компликација, што је и истакнуто резултатима студије. Присуство МОДС-а у 88% испитаника током прве птн, такође говори о тежинском фактору, прогресији СИРС-а, али студија потврђује и позитивне резултате збрињавања применом ДЦР-ДЦС приступа, са смањењем афекције МОДС-ом седмог дана, на 50%, што је поредиво и са другим студијама (Dharap и сар., 2017, ʒole и сар., 2020.). Такође, студија је показала актуелни феномен би-модалности МОДС-а, где је смањење раног морталитета испитаника у ЈИЛ-у праћено повећањем одложеног-касног пост-трауматског морбидитета. Носиоци овог, касног пост-трауматског морбидитета и морталитета, у студији су: респираторне компликације, септични шок и масивна трансфузија, препознати као такви, и од стране других аутора. Траума јетре, тешка траума мозга и фрактура карлице су посебно

издвојени у студији, као независни тежински фактори, који мењају клинички ток, утичу на збрињавање и повећавају укупни морталитет, што потврђују и фундаменталне трауматолошке студије: Keel-a, Trentz-a, Pape-a и других. Јетра као орган у трауми, је ефекторски али и орган-мета, јер продукцијом ИЛ-6 у одговору на трауму чини један од главних "мотора" пост-трауматског СИРС-а, док је и истовремено и циљни орган, који "трпи" утицаје трауме. Стога, како је приказано у студији, траума јетре у пато-анатомском смислу, нема пресудан значај. Много већи значај имају стања тешког хеморагијског шока, хипоксично и исхемијско-реперфузионог оштећења јетре, која кроз удаљена органска оштећења у МОДС-у (РОФ), су праћена повећањем вредности биомаркера (нарочито ИЛ-6) и негативним исходом. Промена очекиваног опадајућег тренда вредности ИЛ-6, од нултог ка седмом дану, односно секундарни скок, указује на развој компликација, што је аргумент за вишеструко узорковање и праћење тренда ИЛ-6 у корелацији са клиничким током (Rao и сар., 2022). На основу вредности ИЛ-6, ЦРП-а и ПЦТ-а, током прве птн, није уочен орган-специфичан образац, односно тренд за трауму јетре у оквиру политрауме, што је у сагласју и са другим студијама (Denk и сар., 2018). Најконзистентнији као биомаркер, у погледу трауме јетре, се издвојио ИЛ-6, чије вредности, иако високе, нису биле статистички значајне ($p>0,05$). Истраживање је показало да високе вредности ИЛ-6 за трауму јетре, иако орган-неспецифичне, јесу орган-релевантне, говорећи у прилог хипоксичног оштећења јетре, примарно или секундарно у хеморагијском шоку, дисфункције јетре у МОДС-у, и консеквентном негативном исходу. Корелације вредности ИЛ-6 са траума скоровима: ИСС и ТРИСС (Gebhard и сар., 2000, Taniguchi и сар., 2016, Aneja и сар. 2022), са физиолошким скоровима: АПАЧИ 2 и СОФА (Taniguchi и сар., 2016, Saran и сар., 2016), као и са морталитетом (Dekker и сар., 2016), показане у студији и потврђене од стране других аутора, додатно потврђују вредност ИЛ-6, као биомаркера у трауми. Предиктивност ИЛ-6 за развој сепсе и септичног шока, је поделила ауторе, уз превагу сагласних, чијој групи припада и ова студија (Egger и сар., 2004, Keel и сар., 2006, Dekker и сар., 2016), при чему је вредност седмог дана предиктивна за развој септичног шока, у складу са очекиваним "секундарним ударом". Вредност ИЛ-6 током прве птн је снажан предиктор МОДС-а, такође у сагласју са релевантним студијама (Frink и сар., 2009, Fushieri и сар., 2010, Sousa и сар., 2015). Однос вредности ИЛ-6 и модалитета лечења, је комплексан, мултифакторијелан, и као главни проблем се јавља, раздвајање примарног и секундарног одговора ИЛ-6 на каузалну и оперативну трауму. У студији је, као једно од

ограничења, наведена непотпуна контрола мешања ова два "утицаја" на измерене вредности биомаркера, при чему је примењена заједничка, резултујућа вредност. Таквим приступом, највише вредности, су имали пацијенти збринуте интервентним и ДЦС-оперативним третманом. Анализом изнетих резултата и аргумената у дискусији, закључено је да високе вредности ИЛ-6 нултог и првог дана, сугеришу неуспех конзервативног, односно неопходност интервентног или оперативног-етапног-ДЦС збрињавања. Значајан налаз ове студије, кроз представљену дискусију, је и идентификација временске границе, трећег - четвртог дана пост-трауматски (Pape и сар., 2001), као одреднице примарног и секундарног удара, која може детерминисати, у контексту вредности биомаркера (ИЛ-6, ЦРП-а, ПЦТ-а), опредељење трауматолога у избору модалитета лечења. Јасан закључак студије је да биомаркери (ИЛ-6, ЦРП и ПЦТ) и траума скорови, нису погодни за самостално одлучивање и индиковане оперативног лечења у тешкој трауми, али да комплементарном применом са клиничким критеријумима и важећим протоколима, јесу компонента у процесу одлучивања, о тренутку и модалитетима збрињавања. У погледу ЦРП-а као биомаркера из групе протеина акутне фазе, значајан пораст током првог дана и постизање високих вредности трећег дана пост-трауматски, констатован у студији, потврђује карактеристичну латенцу од најмање 12-24 часа, у односу на ИЛ-6, што описују и други аутори (Gebhard и сар., 2000, Meisner и сар., 2006, Piñod и сар., 2022). Динамика серумске концентрације ЦРП-а показује спорији, постепенији раст, са латенцом, у односу на ИЛ-6 и ПЦТ, у стерилној и септичној инфламацији, што умањује клиничку вредност као предиктора током прве пост-трауматске недеље. Пораст вредности ЦРП-а је спорији од посматраних медијатора, неспецифичан, касни у односу на клинички развој сепсе и недискриминаторан је за СИРС односно септичне компликације. Стога, ЦРП као биомаркер, није поуздан у процени тежине трауме, ризика од септичних компликација и морталитета, већ је само показатељ тренда системске инфламације, што је став већине аутора. Овоме у прилог говори и гранична, слаба корелација ЦРП-а и ИСС скорa, односно изостанак корелације ЦРП-а са ТРИСС скором и морталитетом, констатовано у студији, али и од стране других аутора (Sutherland и сар., 2008). Док Meisner и сар. и Jones и сар. нису показали корелацију вредности ЦРП-а у првој птн са развојем МОДС-а, Piñod и сар. су показали слабу корелацију, која потврђује налазе студије кандидата. У погледу избора модалитета лечења, високе вредности ЦРП-а трећег дана, указују на неуспех лечења, и сугеришу агресивнији, пре свега оперативни-ДЦС приступ. Интересантно је да у претраженој

доступној литератури, нису пронађене студије које су тестирале однос траума пацијената третираних специфичним модалитетима лечења и предиктивне вредности ЦРП-а и ПЦТ-а у том погледу, што свакако не оповргава изнесене закључке. Предиктивна вредност ПЦТ-а за развој септичног шока, потврђена у студији, током прве пост-трауматске недеље, од првог до седмог дана, је очекивана, у сагласју са другим ауторима (Al Rawahi и сар., 2019) и представља најзначајнију клиничку вредност овог биомаркера. Иако су показане у студији, значајно више вредности ПЦТ-а у оперисаних траума пацијената, првог и трећег дана, не чине овај биомаркер поузданим избором за дискриминацију модалитета збрињавања.

Свеукупно, представљени резултати студије кроз детаљну, исцрпну и фундаменталну дискусију, потврђују не само познате ставове у вези примене траума скорова и биомаркера у олакшаном процесу одлучивања о најадекватнијем модалитету раног збрињавања тешке трауме, већ и подржавају рутинску примену ИЛ-6 и ПЦТ-а, као биомаркера, у процени ризика од морталитета, септичних компликација и МОДС-а, у тешко трауматизованих пацијената у ЈИЛ-у, а са циљем персонализоване терапије која води бољем преживљавању.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

1. *Mijaljica D, Gregorić P, Ivančević N, Pavlović V, Ivanović B, Djukić V. Predicting mortality in severe polytrauma with limited resources. Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2022; 28 (10):1404-11. doi: 10.14744/tjtes.2021.70138. M23 ИФ: 1.1*
2. *Mijaljica D, Djukić V, Stanković S. Score systems as a clinical “tools” for management of the polytrauma. Medicinski pomladak. 2027;78:2. doi: 10.5937/mp78-45406. M52*

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Даниела Мијаљице је спроведено уз сагласност Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од 11.5.2023. (број 17/V-7) и накнадно Етичког одбора Универзитетског Клиничког Центра Србије од 26.03.2026. (број 330/20).

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Значај и место цитокина, протеина акутне фазе и траума скорова у процени исхода лечења и постављању индикација за реконструктивну хирургију код пацијената са тешком траумом “ др Даниела Мијаљице, спроведена на Медицинском факултету Универзитета у Београду под менторством проф. др Владимира Ђукића и доц.

др Сање Станковић, представља свеобухватну студију о начинима подршке утемељеном индиковању, пре свега оперативног лечења, избору адекватног модалитета лечења - примереног стању и биолошким капацитетима пацијента и процени исхода, ради смањења морталитета, почевши од ране фазе збрињавања. Истраживање обухвата период од 3 године и укључује 75 строго селекционисаних, најтежих траума пацијената, лечених у Централној јединици интензивног лечења Клинике за ургентну хирургију, Ургентног центра Универзитетског клиничког центра Србије.

Кључни налази студије указују на клинички значај интерлеукина-6 као биомаркера у тешкој трауми, који се издвојио као индикатор тежине трауме и СИРС-а, предиктор морталитета и развоја септичног шока и МОДС-а, као најтежих компликација тешке трауме. Прокалцитонин је потврдио своју предиктивност за септичне компликације у трауми и септични шок, вредностима свих дана посматрања, док је Ц-реактивни протеин, као биомаркер погодан за праћење тренда клиничких инфламаторних процеса, СИРС-а и сепсе, код траума пацијената у ЈИЛ-у. Као најбољи предиктори морталитета у тешкој трауми, издвојили су се АПАЧИ 2 и ТРИСС скорови, док је ИСС скор потврдио значај као тежински траума скор. У погледу избора модалитета збрињавања, избора између интервентних, оперативних и хибридних процедура, показан је значај и улога биомаркера и траума скорова, кроз праћење трендова и вишеструка мерења, где се процес одлучивања заснива на примени биомаркера и траума скорова, као подршке постојећим индикационим протоколима за трауму.

Студија је посебну пажњу посветила проблему трауме јетре у оквиру тешке трауме и политрауме, која доприноси пост-трауматском морталитету. Високе вредности интерлеукина-6 у трауми јетре су препознате као неспецифичне али орган-релевантне, где је јетра и орган-ефектор системске пост-трауматске инфламације и орган-мета.

Резултати студије потврђују оправданост примењених принципа ресусцитације контроле штете и хирургије контроле штете (ДЦР и ДЦС), кроз прихватљив рани морталитет, где је наглашена улога интервентних и хибридних процедура за пацијенте са граничним и делимичним одговором на ресусцитацију, као услов преживљавања, до дефинитивног збрињавања.

Најзначајнији допринос ове дисертације, огледа се у свеобухватној елаборацији проблема тешке трауме, од дијагностичке до фазе збрињавања, и потврде улоге биомаркера и траума скорова, у препознавању оних пацијената, угрожених тешком траумом, који имају адекватан биолошки потенцијал и припадају групи реактивних пацијената на спроведену терапију, којима оперативно збрињавање повећава вероватноћу преживљавања. Дисертација такође потврђује оправданост заступљеније клиничке примене хибридног приступа при збрињавању тешке трауме.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви, иако комплексни, су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била адекватна и савремена. Резултати су прегледно, систематично и детаљно приказани и екстензивно дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци, којима је одговорено на постављене циљеве. Ограничења студије су дефинисана на адекватан начин тако да омогућавају непристрасно тумачење резултата.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Даниела Мијаљице и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 22.01.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Дејан Раденковић

Проф. др Ненад Иванчевић

Проф. др Андреј Вељковић

Ментор 1:

Проф. др Владимир Ђукић

Ментор 2:

Доц. др Сања Станковић
