

15. 01. 2021	
Ор.	Одност
05	195

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању  
комисије за оцену завршене докторске дисертације**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 18.11.2020. године, одлуком број IV-03-830/13, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Значај одређивања хуморалних биомаркера из венске крви у предвиђању исхода код различитих подгрупа болесника са плућном тромбоемболијом**“ кандидата др Љиљане Јовановић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Владимир Милорадовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **Доц. др Ивана Николић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија, члан;
3. **Проф. др Зорица Младеновић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Љиљане Јовановић и подноси Наставно-научном већу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Љиљане Јовановић под називом „**Значај одређивања хуморалних биомаркера из венске крви у предвиђању исхода код различитих подгрупа болесника са плућном тромбоемболијом**“, урађена под менторством проф. др Слободана Обрадовића, редовног професора Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, представља оригиналну научну студију која се бави прогностичком вредношћу биохемијских параметара у процени mortalитета у оквиру 30 дана код болесника са прележаном плућном тромбоемболијом. Плућна тромбоемболија (ПТЕ) је глобални здравствени проблем повезан са значајним морбидитетом и mortalитетом. BNP-а, CRP-а, cTNI, укупног холестерола и D-Димера могу бити биохемијски параметри у предвиђању 30-то дневне смртности код пацијената са ПТЕ изазване спонтаним или провоцирајућим (пролазним или дуготрајним) факторима. Резултати ове студије могу допринети утврђивању значаја ових параметара у предвиђању ране смртности.

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

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „PubMed“, „KOBSON“, „SCIndeks“, „Scopus“, „Web of Science“, помоћу кључних речи „*pulmonary thromboembolism*“, „*prediction of early pulmonary embolism mortality*“, „*biomarkers for the prediction of early pulmonary embolism mortality*“, „*heart failure and outcomes in pulmonary embolism*“; комисија констатује да докторска дисертација кандидата Љиљане Јовановић под називом „**Значај одређивања хуморалних биомаркера из венске крви у предвиђању исхода код различитих подгрупа болесника са плућном тромбоемболијом**“, представља резултат оригиналног научног рада.

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

#### **А. Лични подаци**

Љиљана Јовановић, рођена је 05.10.1986. године у Крушевацу, Република Србија. Добитник је Вукове дипломе за постигнут изузетан општи успех у учењу и владању у току школовања у основној и средњој школи, и носилац је бројних признања и стипендије

Фонда за подстицање развоја младих талената општине Крушевац. Дипломирала је 2011. године на Фармацеутском факултету у Београду на смеру за медицинску биохемију.

Након обављеног приправничког стажа на Војномедицинској академији 2011/2012. године запослена је у Институту за медицинску биохемију. Радила је на позицијама на Одсеку за ургентне анализе (2012-2016. године), Одсеку за протеинску дијагностику (2016/2017. године) и Одсеку за хематологију и хемостазу од 2018. године до данас.

Од 2013. године предавач је на више стучних састанака у оквиру програма континуиране едукације на Институту за медицинску биохемију, Војномедицинске академије. Бави се научно-истраживачким радом.

## **Б. Списак објављених радова**

1. **Jovanovic L**, Subota V, Stavric M, Subotic B, Dzudovic B, Novicic N, Matijasevic J, Miric M, Salinger S, Markovic-Nikolic N, Nikolic M, Miloradovic V, Kos L, Kovacevic-Preradovic T, Marinkovic J, Kocev N, Obradovic S. Biomarkers for the prediction of early pulmonary embolism related mortality in spontaneous and provoked thrombotic disease. *Clin Chim Acta*. 2019;492:78-83. **M21**
2. **Jovanović Lj**, Subota V, Stavrić M, Džudović B, Subotić B, Novčić N, Mirić M, Matijević J, Nikolić M, Miloradović V, Salinger S, Marković Nikolić N, Kos Lj, Preradović Kovačević T, Obradović S. Different predictive value for short-term all-cause mortality with commonly used biomarkers regarding the cause of pulmonary embolism. *Vojnosanit Pregl*. 2019; doi: 10.2298/VSP190226103J. **M23**
3. Obradovic S, Dzudovic B, Subotic B, Matijasevic J, Mladenovic Z, Bokan A, Trobok J, Pekovic S, Salinger-Martinovic S, **Jovanovic Lj**, Kos Lj, Kovacevic-Preradovic T, Nikolic M, Miloradovic V, Kovacevic-Kuzmanovic A, Zec N, Markovic-Nikolic N, Srdanovic I, Gluvic Z, Kafedzic S, Pancevacki S, Neskovic A, Konstantinides S. Predictive value of heart failure with reduced versus preserved ejection fraction for outcome in pulmonary embolism. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):4061–70. **M22**

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

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Назив докторске дисертације, циљеви истраживања и примењена методологија у складу су са пријављеном и одобреном темом докторске дисертације. Докторска дисертација Љиљане Јовановић садржи следећа поглавља: Увод, Хипотеза и циљеви студије, Материјал и методе истраживања, Резултати, Дискусија, Закључак,

Скраћенице и Литература. Написана је на 89 страна, 25 графикана и 38 табела. Поглавље Литература садржи 182 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У поглављу **УВОД** дата су уводна разматрања која се односе на дефиницију, клиничку слику, епидемиологију те патофизиологију и дијагностику плућне тромбоемболије. Наведен је значај лабораторијских анализа у дијагностици а пре свега у предикцији догађаја са посебним освртом на процену раног морталитета.

**ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ** истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Главни циљеви су били да се испита вредност и утврде разлике одређиваних биомаркера у односу на пол, године, узрок настанка ПТЕ (спонтане и провоциране краткотрајним или дуготрајним фактором) и вредности PESI клиничког скорa, као и да се испита прогностичка вредност биомаркера у процени 30-то дневне смртности, као и евентуалне разлике у односу на пол, године и узрок настанка ПТЕ. Циљ је био и да се испита значај корелације између биомаркера код различитих подрупа испитиване популације (у односу на пол, старост пацијената и узрок ПТЕ). Постављене радне хипотезе биле су:

- Да је BNP најбољи предиктор 30-то дневне смртности код спонтане и провоциране ПТЕ, а CRP и cTnI су бољи предиктори код спонтане него код провоциране ПТЕ.
- Да код мушкараца тотални холестерол је бољи предиктор 30-то дневне смртности у односу на BNP, а код жена само BNP показује значајност у предикцији 30-то дневне смртности.
- Да је код старије популације (>65 година) BNP је најбољи предиктор 30-то дневне смртности, док код млађе популације (<65 година) сви маркери имају улогу у предвиђању 30-то дневне смртности при чему је најбољи CRP.

**МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА** су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Критеријуми за укључивање пацијената у студију били су старосна доб пацијента (преко 18 година), дијагноза ПТЕ и константан увид у медицинску документацију пацијената приликом 30-то дневног праћења. Пацијенти су искључивани из студије у случају да је утврђена трудноћа, активна инфекција пре настанка ПТЕ и недостатак података при уласку у студију. Сви испитаници укључени у студију потписали су Образац информативног пристанка одобрен од стране Етичког комитета.

Истраживањем је обухваћено 1070 пацијената оба пола са дијагнозом ПТЕ. Испитаници су класификовани у три групе према узроку настанка ПТЕ који може бити спонтан, или провоциран тј. изазван краткотрајним или дуготрајним фактором.

Варијабле које се мерене у студији

Свим испитаницима узимани су пре свега, основни подаци (пол, број година живота висина, телесна маса), при чему је изражаван индекс телесне масе (енг. *body mass index-BMI*) по формули у којој је индекс телесне масе једнак количнику телесне масе (кг) и телесне висине (м<sup>2</sup>).

Код свих пацијената праћено је присуство коморбидитета, што у првом реду укључује пушачки статус, факторе ризика за настанак ПТЕ (присуство тромбофилије, коришћење хормонске супституционе терапије или оралних контрацептива), постојање малигнитета, хроничних обољења ( хронична опструктивна болест плућа, хронична срчана слабост, коронарна артеријска болест, артеријска хипертензија, васкуларна обољења, ДМ, ХБИ), затим историја инфаркта миокарда, možданог удара, дубоке венске тромбозе, већег оперативног захвата.

Испитаницима је узет узорак периферне венске крви у оквиру стандардног дијагностичког поступка. сТnI и Д-Димер су анализирани при пријему пацијената, а остали параметри (BNP, CRP, укупни холестерол) у току првих 24 часа од пријема. Поступак обраде узорака започиње пунктирањем 3 до 6 милилитара крви из вене надлактичне јаме у одговарајуће вакутајнере (BD Vacutainer by Becton, Dickinson and Co., NJ, USA). Након тога узорци се центрифугирају на 3000xг у трајању од 10 минута. Одређивање Д-Димера захтевало је узорак плазме са натријум-цитратом као антикоагулансом, за мерење BNP била је потребна плазма са калијум-EDTA антикоагулансом, док су остали параметри (сТnI, CRP, укупни холестерол) анализирани из серума.

Концентрација CRP и укупног холестерола одређена је спектрофотометријском методом употребом комерцијалног реагенса на апарату ADVIA 1800 (Siemens Healthcare Diagnostic Inc., Tarrytown, NY, USA). BNP је мерен потпуно аутоматизованом двостраном сендвич хемилуминисцентном методом применом стандардног реагенса на ADVIA Centaur (Siemens Healthcare Diagnostic Inc., Tarrytown, NY, USA) анализатору, док је концентрација сТnI одређивана на истом апарату користећи конвенционални ultra- сТnI тространи сенвич имунотест. Д-Димер је анализиран имунотурбидиметријски са Innovance D-Dimer тестом на BCS (Siemens, Marburg, Germany) апарату.

Референтне вредности здраве популације су: 0-4 mg/L за CRP, горња граница референтног опсега за BNP је 100 ng/L, док је cutoff вредност за укупни холестерол 5.2 mmol/l, 0.01-0.04 µg/L за cTnI и 0-0.5 mg/L FEU за Д-Димер.

Одређивани је и дијагностички скор sPESI (два нивоа - 0 и >0).

Статистичка анализа

Ово истраживање обухватило је 1070 пацијента са дијагнозом ПТЕ. Величина узорка студијске популације одређена је уз помоћ програма GPower 3.1.5., на основу следећих података: вероватноћа грешке типа 1 од 0.05 ( $\alpha$ ), жељена снага студије од 0.8 тј. 80% (1-вероватноћа грешке типа 2).

Поређење непараметријских варијабли фреквенција категоријских података између умрлих и преживелих пацијената, као и пацијената подељених у групе на основу пола, година, узрока ПТЕ, вредности клиничког скорa (sPESI), вршено је коришћењем IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) програма. Примењивани су непараметријски тестови јер не постоји нормалана расподела података у оквиру група. Испитивање нормалности дистрибуције података вршено је помоћу Kolmogorov-Smirnov теста. Применом истог програма поређене су вредности биомаркера између споменутих група (непараметријски Mann-Whitney и Kruskal-Wallis тестови) и процењивана је статистичка повезаност између различитих параметара (непараметријски Spearman-ов тест корелације). Такође, спроведена је и ROC (енг. *receiver operating curve*) анализа где је површина испод криве рачуната са 95% интервалом поузданости (енг. *confidence interval- CI*) која указује на дијагностичку и прогностичку вредност биомаркера. Оптималне cutoff вредности биомаркера, њихова сензитивност и специфичност за предвиђање 30-то дневне смртности рачунате су у MedCalc верзији Windows-а 18.11.3 (MedCalc Software, Acaciaaan, Belgium).

Разлике између поређених група, утврђене корелације и резултати ROC анализе сматрају се статистички значајним уколико је  $p$  мањи или једнак 0.005, високо значајним уколико је  $p$  мањи или једнак 0.001. Резултати су представљени као медијана са 25-им и 75-им перцентилом, обзиром да истраживане варијабле немају нормалну расподелу.

**РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА.** У студију је укључено 1070 пацијената са дијагнозом плућне тромбоемболије потврђеном СТРА. Од укупног броја свих испитаника 566 (52.9%) су биле жене, а 504 (47.1%) мушкарци, док је просечна старост износила  $63.0 \pm 15.4$  година. Пацијенти мушког пола ( $59.7 \pm 15.4$ ) били су у просеку млађи од испитаница женског пола ( $66.0 \pm 14.9$ ), са статистичком значајношћу од  $p < 0.001$  У укупном броју пацијената било је 177 (18.3%) активних пушача, а 82 пацијента (8.5%) декларисало се као

бивши пушачи. Хормонску супституциону терапију или оралне контрацептиве примењивало је свега 1.4% пацијената. Нормално ухрањених испитаника било је 366 (42.6%) док је број пацијената са повећаном телесном тежином (ВМІ 25-29.99) био 292 (34%), при чему је гојазних (ВМІ >30) било 23.5% што представља 202 испитаника. Код испитиване популације присутне су различите пропратне болести, што се види у Табели 5. Код 30 (2.8%) испитаника доказана је тромбофилија на фактор V (тип Laiden) и на протромбин (варијанта 20210). Историју ТДВ и ПТЕ имало је 136 (12.8%) болесника, док је код можданог удара тај број износио 78 (7.3%) оболелих. Такође, значајан број пацијената 169 (15.8%) претрпео је већи оперативни захват. Значајно више пушача ( $p < 0.001$ ) је било присутно код припадника мушког пола 117 (25.6%), у односу на женски [60 (11.7%)]. Прекомерну телесну тежину имало је 152 (37.3%) мушкараца и 140 (31.0%) жена, док је гојазних било више у групи пацијената женског пола 129 (28.5%) у односу на 73 (17.9%) пацијената мушког пола,  $p = 0.001$ . Жене су имале више великих хируршких интервенција и то 107 (18.9%), а мушкарци 62 (12.3%),  $p = 0.003$ . У истраживаној популацији претежно је било старијих испитаника и то 570 (53.3%) старијих од 65 година и 500 (46.7%) млађих. У млађој популацији било је више пушача 124 (26.8%), док је у старијој било 53 (10.5%) пацијената,  $p < 0.001$ . Присутни коморбидитети који се по учесталости статистички значајно разликују код старијих и млађих болесника описани су у Табели 7. Када се постави нижа старосна граница од 50 година, добија се значајна разлика у појави малигнитета код млађих од 50 година [16 (7.1%) пацијената] и старијих [124 (14.7%) пацијената],  $p = 0.002$ . Појава спонтане ПТЕ била је нешто чешћа код припадника мушког пола (52.1%) док су провоциране ПТЕ биле заступљеније код пацијената женског пола (58.4%). Узрок провоцираних ПТЕ код жена претежно је био краткотрајне природе (59.9%). Више од четвртине пацијената код којих је ПТЕ изазвана спонтано, било је гојазно (113/560). У групи пацијената са краткотрајним узроком настанка ПТЕ 133 (46.5%) болесника претрпело је значајну хируршку процедуру. У испитиваној популацији 125 (11.7%) пацијената имало је ПТЕ са смртним исходом. Узрок смрти 61.6% болесника био је ПТЕ, док су остали умрли услед крварења и коморбидитета који прате основну болест. У односу на укупан број умрлих, 56.8% биле су жене. Далеко већу смртност имала је популација старија од 65 година (15.1%) док је код млађих смртност била 7.8%. Када се посматра смртност у зависности од узрока настанка ПТЕ, код спонтаних ПТЕ је била 8.2% (46/560), провоцираних дуготрајним фактором 20.4% (46/225) и код провоциране ПТЕ краткотрајним фактором 11.6% (33/285). Приказана је разлика у учесталости пратећих обољења које су значајно утицала на смртни исход код оболелих од

ПТЕ. Смртност у групи у којој је sPESI скор једнак нули износи 2.9 % (11/367), док је у групи где је sPESI већи од један тај број знатно већи, и то 16.2% (114/702). У Табели 10. може се видети да се 30-то дневна смртност значајно повећава од групе пацијената са ниским ризиком смртности, преко умерено-ниског, умерено-високог до групе пацијената са високим ризиком смртности. У односу на пол пацијента, сви наведени модели класификације показали су добру моћ стратификације ризика ( $p < 0.001$ ). ROC анализа је показала да површина испод ROC криве је коришћена како би се одредиле дијагностичке и прогностичке могућности проучаваних биомаркера, и како би се дефинисале њихове одговарајуће cut off вредности. Такође, приказана је осетљивост и специфичност одговарајућих маркера, како би се прецизно одредила њихова улога у предвиђању смртног исхода у првих 30-дана од дијагностиковања ПТЕ. Код пацијената млађих од 50 година, CRP показује значајну предиктивну моћ, при чему је AUC 0.777 (CI 0.684-0.865,  $p = 0.002$ ), а cut-off 66.9 mg/l, док је осетљивост 50% а специфичност овог биомаркера 66.83%. Такође Д-Димер, као и код популације млађе од 65 година има вредност у предвиђању смртног исхода, и то са AUC 0.710 (CI 0.528-0.892,  $p = 0.026$ ), cutoff-ом од 6.3 mg/l FEU, сензитивношћу 70% и специфичношћу од 72.93%. Поред CRP-а и Д-Димера, граничну значајност ( $p = 0.005$ ) са AUC 0.816 (CI 0.595-1.0) има cTnI, где је његов cut-off 0.5  $\mu\text{g/L}$ , а осетљивост 85.71%, а специфичност 83.20%. Када се посматра узрок настанка ПТЕ, имамо различиту интерпретацију биохемијских параметра. Како је BNP показао несумњив значај у ROC анализи, у свим подгрупама образованим на основу пола, година старости или узрока који изазивају ПТЕ, треба упоредити његове вредности као посебног маркера и у комбинацији са осталим. Примећене су значајне корелације између истих параметара и код мушкараца и жена, сем што Д-Димер и cTnI показује значајну корелацију само код жена ( $r = 0.148^*$ ,  $p = 0.012$ ). Понашање биомаркера код старије (>65 година) и млађе популације (<65 година). Када се посматра још млађа популација, и старосна граница постави на 50 година, може се пронаћи само једна корелација и то између BNP и cTnI где је  $r = 0.539^{**}$ , а  $p < 0.001$ . Ако се посматра популација у односу на узрок настанка ПТЕ, примећена је значајна корелације. Пацијенти чија је ПТЕ настала услед дуготрајног утицаја одређених фактора, имају само две значајне корелације између биомаркера и то између CRP и Д-Димера ( $r = 0.205^*$ ,  $p = 0.005$ ) и BNP и cTnI ( $r = 0.522^{**}$ ,  $p < 0.001$ ).

У поглављу **ДИСКУСИЈА** анализирани су добијени резултати и поређени са подацима из литературе у овој области. Коментари добијених резултата су врло детаљно дискутовани, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.



ЛИТЕРАТУРА је адекватна по обиму, садржају и релевантности. Цитирано је 182 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

У складу са хипотезама и резултатима клиничког, опсервационог ретроспективног истраживања прогностичког значаја хуморалних биомаркера из венске крви код пацијената са дијагнозом ПТЕ у процени ризика ране 30-то дневне смртности, изведени су следећи закључци:

BNP се статистички разликује код мушкараца и жена, старијих и млађих пацијената, између група формираних на основу степена ризика смртности по sPESI и ESC класификацији. ROC анализа је показала да BNP има најбољу предиктивну вредност код 30-то дневне смртности у односу на остале проучавана параметре, а посебно код старије популације и у групи ПТЕ која је изазвана пролазним стањима.

cTnI се разликује између старије и млађе популације, као и између група формираних на основу sPESI и ESC класификације. Ако посматрамо понашање cTnI у односу на узрок настанка ПТЕ, у нашој студији овај маркер показује своју предиктивну способност само код спонтане ПТЕ.

CRP је код мушкараца виши у односу на жене, као и код старије популације у односу на млађу. CRP се посебно истакао код предиктивни маркер код спонтаних ПТЕ, па се сматра да је то заправо инфламаторна реакција на насталу срчану декомпезацију у ПТЕ.

Показано је да холестерол има предиктивну моћ у укупној популацији испитаника и код свих старосних група, као и код различитих група формираних на основу узрока настанка ПТЕ, са тим да је најнижи холестерол у групи ПТЕ провоцираних дуготрајним фактором која има највише пацијената са високим ризиком по ESC класификацији, као и највећу стопу морталитета. У овој групи управо холестерол има најбољу прогностичку вредност у односу на остале маркере.

Дискриминативне могућност Д-Димера у погледу 30-дневне смртности моћ у укупној популацији била врло скромна и показује већу значајност само код млађих пацијената, тако да није добар предиктор прогнозе и озбиљности ПТЕ.

BNP и cTnI показују најјачу корелацију, док укупни холестерол има негативну корелацију са CRP-ом и BNP-ом.

## **2.6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Резултати овог истраживања су значајни са аспекта сагледавања и издвајања потенцијалних биохемијских параметара као предиктора ране, смртности након ПТЕ.

## **2.7. Начин презентовања резултата научној јавности**

Резултати ове докторске дисертације публиковани су као оригинално истраживање у међународним часописима индексираним на SCI листи категорије M21 и M23:

1. **Jovanovic L**, Subota V, Stavric M, Subotic B, Dzudovic B, Novicic N, Matijasevic J, Miric M, Salinger S, Markovic-Nikolic N, Nikolic M, Miloradovic V, Kos L, Kovacevic-Preradovic T, Marinkovic J, Kocev N, Obradovic S. Biomarkers for the prediction of early pulmonary embolism related mortality in spontaneous and provoked thrombotic disease. *Clin Chim Acta*. 2019;492:78-83. **M21**
2. **Jovanović Lj**, Subota V, Stavrić M, Džudović B, Subotić B, Novčić N, Mirić M, Matijević J, Nikolić M, Miloradović V, Salinger S, Marković Nikolić N, Kos Lj, Preradović Kovačević T, Obradović S. Different predictive value for short-term all-cause mortality with commonly used biomarkers regarding the cause of pulmonary embolism. *Vojnosanit pregl*. 2019; doi: 10.2298/VSP190226103J. **M23**

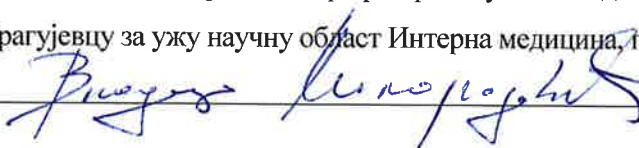
## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Љиљане Јовановић под насловом „**Значај одређивања хуморалних биомаркера из венске крви у предвиђању исхода код различитих подгрупа болесника са плућном тромбоемболијом**“ на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

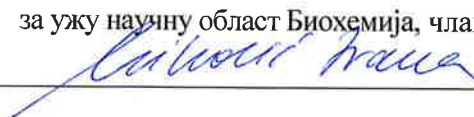
Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Љиљане Јовановић, урађена под менторством проф. др Слободана Обрадовића, представља оригинални научни допринос и као таква је од научне и практичне вредности за утврђивање значаја биохемијских параметара у предвиђању раних великих нежељених догађаја као што је смртни исход у оквиру од 30 дана код провоцираних или спонтаних плућних тромбоемболија. Комисија предлаже Наставно–научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „**Значај одређивања хуморалних биомаркера из венске крви у предвиђању исхода код различитих подгрупа болесника са плућном тромбоемболијом**“ кандидата Љиљане Јовановић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Проф. др Владимир Милорадовић**, редовни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



**Доц. др Ивана Николић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу  
за ужу научну област Биохемија, члан



**Проф. др Зорица Младеновић**, ванредни професор Медицинског факултета  
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област  
Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, 11.01.2021. године