

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ:



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске тезе

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 149. Закона о високом образовању („ Службени Гласник Републике Српске „ број 73/10) и члана 52. Статута Универзитета у Бањој Луци, Наставно–научно вијеће Медицинског факултета на сједници одржаној дана 04.03.2014. године донијело је одлуку број:18-3-141 /2014 о именовању Комисије за оцјену подобности теме и кандидата мр сц. пх Тијане Ковачевић, за израду докторске тезе под називом: **“Индивидуализација дозе ванкомицина код пацијената обољелих од сепсе “** у саставу:

1. Проф.др Момир Миков, редовни професор, ужа научна област Фармакокинетика и клиничка фармација, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник комисије;
2. Проф.др Бранислава Миљковић, редовни професор, ужа научна област Фармакокинетика и клиничка фармација, Фармацеутски факултет Универзитета у Београду, ментор;
3. Проф.др Свјетлана Стоисављевић Шатара, редовни професор, ужа научна област Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, ко-ментор;

Састав Комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звање, назив уже научне области за коју је изабран у звање, назив универзитета и факултета у којем је члан комисије стално запослен.

1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ, НАУЧНА И СТРУЧНА ДЈЕЛАТНОСТ КАНДИДАТА

ЛИЧНИ ПОДАЦИ

Име	Тијана Ковачевић
Адреса	Филипа Кљајића Фиће 49, Бања Лука
Телефон	+387 51 342-304 моб: +387 65



324-507

Факс +387 51 342-309

Е-маил tijana.kovacevic@kc-bl.com,
tijanamar@gmail.com

Националност Република Српска, Босна и Херцеговина

Датум рођења 10.12.1977.

РАДНО ИСКУСТВО

- Датум (од – до) 25.09.2004.-27.02.2005.
- Назив и адреса послодавца
`Звјезда`, Бања Лука
 - Сектор Јавна апотека
 - Радно мјесто Фармацеут
- Главне активности и задужења Издавање лијекова, савјетовање болесника, припрема магистралних препарата, капи за очи и других стерилних препарата

- Датум (од – до) 27.02.2005.-27.04.2005.
- Назив и адреса послодавца Апотекарска установа, Бањалука
 - Сектор Контролни лабораториј
 - Радно мјесто Фармацеут
- Главне активности и задужења Контрола лијекова и галенских препарата припремљених у Апотекарској установи, Бањалука

- Датум (од – до) 27.04.2005-01.06.2006
- Назив и адреса послодавца Апотека 1. мај, Хемофарм.д.о.о., Бања Лука
 - Сектор Јавна апотека
 - Радно мјесто Фармацеут
- Главне активности и задужења Издавање лијекова, савјетовање болесника, припрема магистралних препарата, капи за очи и других стерилних препарата

- Датум (од – до) 01.06.2006.-01.03.2007.
- Назив и адреса послодавца `Здравље`, Хемофарм.д.о.о., Бања Лука

• Сектор Јавна апотека
• Радно мјесто Шеф апотеке
• Главне активности и задужења Организација активности у апотеци, администрација, наручивање лијекова, издавање лијекова, савјетовање болесника

• Датум (од – до) 01.03.2007-траје
• Назив и адреса послодавца Универзитетски Клинички центар, Бањалука
• Сектор Завод за медицинско снабдијевање и апотека КЦ-а
• Радно мјесто Клинички фармацеут и предсједник Комисије за лијекове УКЦ-а
• Главне активности и задужења Информације о лијековима, учешће на визитама и јутарњим састанцима на клиникама и одјелима, учешће у припреми клиничких водича, учешће у клиничким студијама, члан тима у Јединици интензивне медицине, ревизија Болничке листе лијекова и Додатне листе лијекова КЦ-а, организација активности Комисије за лијекове, припрема пројекта централизованог растварања хемотерапије, и тд.

• Датум (од – до) 01.12.2012.-траје
• Назив и адреса послодавца Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду
• Сектор Катедра за фармакокинетику и клиничку фармацију, постдипломске студије-специјализација из клиничке фармације
• Радно мјесто Ментор за клиничку праксу
• Главне активности и задужења Едукација студената из клиничких аспеката клиничке фармације, теоријска предавања и кружења на клиникама у УКЦ-у у временском трајању од једне године

ОСТАЛЕ АКТИВНОСТИ: Члан Комисије за лијекове Агенције за лијекове и медицинска средства БиХ, Предсједник Секције за болничку фармацију БиХ, први делегат БиХ у Европском удружењу онколошких фармацеута (ЕСОП), члан Фармацеутског друштва Републике Српске, Предсједник подружнице Бања Лука Фармацеутске коморе Републике Српске.

ЕДУКАЦИЈА

• Датум (од – до) 1984.-1992.

- Назив установе
• Основни предмети/знања
Основна школа Мирко Вишњић, Бања Лука
Математика, физика, хемија, биологија, српски и енглески језик, историја, географија, ...

- Датум (од – до)
• Назив установе
• Основни предмети/знања
1992.-1996.
Класична гимназија, Бања Лука
Математика, физика, хемија, биологија, језици: енглески, њемачки, латински, српски, социологија, психологија, и тд.

- Датум (од – до)
• Назив установе
• Основни предмети/знања
• Титула
1997.-2004.
Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду
Органска хемија, Неорганска хемија, Фармацеутска хемија, Биохемија, Микробиологија, Анатомија, Физиологија, Фармакологија..
Магистар фармације, дипломирала са оцјеном 10, просјечна оцјена 8.26

- Датум (од – до)
• Назив установе
• Основни предмети/знања
• Титула
2005.-2007.
Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду
Специјализација из Фармацеутске здравствене заштите
Специјалиста фармацеутске здравствене заштите

- Датум (од – до)
• Назив установе
• Основни предмети/знања
• Титула
2008.-2009.
School of pharmacy, University of London
MSc in Clinical Pharmacy, International Practice and Policy
Master of science (clinical pharmacy), graduated with distinction (магистар наука из области клиничке фармације, дипломирала са почастима)

МАТЕРЊИ ЈЕЗИК Српски

ДРУГИ ЈЕЗИЦИ

	Енглески	Италијански
• Читање	течно	пасивно
• Писање	течно	пасивно
• Говор	течно	пасивно

РАД НА КОМПЈУТЕРУ

Windows XP, MS Office Word 2003, MS Office Excel 2003, Outlook Express, Internet Explorer

КОНГРЕСНА САОПШТЕЊА

1) Маринковић Т, Кеџман Р. Антиепилептици у трудноћи. Књига сажетака. Теслић 2007.

2) Маринковић Т, Кеџман Р. Улога фармацеута у лијечену астме и ХОПБ. Књига сажетака. Лакташи 2009.

3) Marinković T, Boateng L. A retrospective review of the management of suspected meningitis at Barts and the London NHS Trust. [International Journal of Clinical Pharmacy](#); 2011, Volume 33, [Issue 2](#), pp 285-467.

4) Маринковић Т. Грешке у медијацији. Књига сажетака. Теслић 2011.

5) Marinković T, Travar M. Empirical therapy of febrile neutropenia in the clinical centre Banja Luka. [International Journal of Clinical Pharmacy](#); 2012, Volume 34, [Issue 1](#), pp 143-258.

6) Marinković T, Milaković D. Low rate of prescribing prophylactic drugs in patients on anti-platelet therapy. [International Journal of Clinical Pharmacy](#); 2012, Volume 34, [Issue 1](#), pp 143-258.

7) Ковачевић Т. Оригинал вс. генерика. Књига сажетака. Теслић 2012.

РАДОВИ У ЦЈЕЛОСТИ

1) Ковачевић П, Момчичевић Д, Ковачевић Т, ет ал. Туберкулозни мијелитис као прва манифестација туберкулозе. Часопис удружења пулмолога Републике Српске 2013; 2: 236 - 240.

2) Kovačević T, Kovačević P. Review of the management of suspected meningitis in a hospital in the United Kingdom. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. *in press*.

3) Ковачевић Т. Дозирање амикацина и гентамицина код критично обољелих у КЦ-у. Часопис удружења пулмолога Републике Српске. *in press*.

4) Kovačević P, Dragić S, Rajkovača Z, Veljković S, Kovačević T. Serum levels of nitric oxide and endothelin-1 in patients treated with continuous mbulatory peritoneal dialysis. Ren Fail. Dec 17, 2013. doi:10.3109/0886022X.2013.867812

УНИВЕРЗИТЕТСКИ УЦБЕНИК

1) Ковачевић П, Ковачевић Т, ет ал. Приручник за практичну наставу из прве помоћи. Бања Лука, 2013.

СКРИПТЕ

1) Ковачевић Т. ет ал. Терапија бола. Бања Лука, 2011.

- а) Навести неопходне биографске податке: школовање, успјех у току школовања, кретање у служби, резултати научно-истраживачког или стручног рада, јавна признања, друштвене активности и познавање страних језика;
- б) У прилогу биографије доставити списак објављених научних радова.

2. ЗНАЧАЈ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Значај истраживања

Предложена тема докторске дисертације “Индивидуализација дозе ванкомицина код пацијената обољелих од сепсе “ је од изузетног значаја у области фармакокинетики и клиничке фармације гдје аутор истраживања кроз врло јасно постављене циљеве и лако примјенљиву методологију у нашим интрахоспиталним условима жели да допринесе бољем схватању фармакокинетики антибиотика ванкомицина код болесника који су критично обољели. Из нама доступне литературе јасно се може видјети да је број студија који прати кинетику овог антибиотика у критично обољелих септичних болесника јако мали и контрадикторан. Из свега наведеног ово оригинално истраживање имаће прије свега практични значај и примјенљивост у лијечењу ових болесника.

Преглед истраживања

Назив теме је јасан, добро формулисан и обухвата у потпуности поље истраживања које ће кандидат обрађивати у докторској дисертацији. Кандидат је јасно повезао све

области које су предмет докторске дисертације и указао на аспекте који ће детаљније бити разматрани у раду, а који раније нису испитивани или су недовољно испитивани. Предмет истраживања је добро одабран, обрађује савремену тематику и указује на то да ће добијени резултати допринијети бољој пракси у лијечењу болесника са сепсом.

У прегледу истраживања кандидат је јасно дефинисао септично стање критично обољелих и изнио теоретске претпоставке фармакокинетице ванкомицина, те принципе терапијског мониторинга лијекова.

Сепса представља синдром системског инфламаторног одговора (енг. *systemic inflammatory response syndrome* - SIRS) организма који је узрокован инфекцијом. Лијечење сепсе представља изазов за љекаре у интензивној њези због високог морбидитета и морталитета. Сматра се да је инциденца сепсе у порасту и то због старења популације, повећања броја имунокомпромитованих болесника, употребе инвазивних дијагностичких и терапијских процедура и резистенције на антибиотике.

Уобичајене дозе антимикуробних лијекова у лијечењу инфекција су произашле из студија на здравим добровољцима или болесницима изван одјела интензивне његе. Код критично обољелих, међутим, потребно је узети у обзир утицај сепсом проузрокованих патофизиолошких промјена на фармакокинетичке и фармакодинамске параметре примијењеног антибиотика. Поред тога, потребно је континуирано вршити евалуацију терапије с обзиром на промјене у тежини болести, те сходно томе модификовати дозе антимикуробних лијекова.

Кандидат је на основу литературних података навео патофизиолошке промјене у сепси које могу да утичу на дистрибуцију лијека:

- ендотоксини стимулишу продукцију различитих ендогених медијатора запаљења који прозрокују вазоконстрикцију или вазодилатацију, оштећење ендотела и повећану пермеабилност капилара, што даље доводи до повећања волумена дистрибуције хидросолубилних лијекова и смањења серумске концентрације истих;
- у случају настанка хипотензије, апликују се одговарајуће количине кристалоида и инотропних агенаса што код болесника који немају реналну инсуфицијенцију доводи до повећане гломеруларне филтрације и самим тим повећаног клиренса креатинина;
- прогресијом болести може доћи до кардиоваскуларне инсуфицијенције што проузрокује смањену перфузију органа и дисфункцију више органа (MODS - *multi organ dysfunction syndrome*) као што су бубрези и јетра чиме се смањује елиминација лијека из организма, односно пораста серумске концентрације истог;
- код 40-50% критично обољелих долази до хипоалбуминемије која има значајан ефекат на волумена дистрибуције и клиренса лијекова који се у високом проценту везују за протеине плазме;
- промјене у укупној тјелесној течности, мишићној маси, серумском рН, концентрацији билирубина, нивоу протеина акутне фазе запаљења.

Ванкомицин је гликопептидни антибиотик који је индикован за лијечење тешких инфекција које узрокују грам-позитивни микроорганизми неосјетљиви на друге антимикуробне лијекове као и код болесника с познатом алергијом на пеницилине и цефалоспорине: ендокардитис, сепса, остеомијелитис, инфекције централног

нервног система (ЦНС), пнеумонија, инфекције коже и меких ткива, стафилококни ентероколитис, псеудомембранозни колитис. Поред наведеног, ванкомицин је индикован за спречавање инфекција код хируршких захвата у усној шупљини или горњем дијелу респираторног тракта или других захвата код којих постоји велики ризик инфекције резистентним грам-позитивним бактеријама, као и спречавању ендокардитиса код болесника преосјетљивих на пеницилинске антибиотике. Уобичајена интравенска дневна доза за одрасле је 2-3 g подијељено у више појединачних доза на сваких 8-12h. Ињичира се споро, брзином од највише 10 mg/минути, у трајању од најмање 60 минута или дуже. У болесника с поремећеним радом бубрега доза лијека и/или размак између двију доза морају се прилагодити ступњу оштећења бубрега. Због варијабилности фармакокинетице ванкомицина у болесника с оштећењем рада бубрега, лијечење треба пратити одређивањем серумске концентрације лијека. Доза ванкомицина у линерном је односу с клиренсом креатинина, према томе дневна доза ванкомицина зависи од клиренса креатинина болесника.

Након оралне примјене ванкомицин се апсорбује минимално, а након интраперитонеалне примјене апсорбује се 39 – 75% примичењене дозе ванкомицина. Након брзе интравенске примјене 500 mg ванкомицина постиже се највиша концентрација у серуму непосредно након давања (33 mg/L), а након сат времена смањује се на 7,3 mg/L. Послије дозе од 1 g концентрација у серуму се удвостручује; непосредно након давања досеже 20 до 50 $\mu\text{g/mL}$. Након 12 сати концентрација ванкомицина још увијек је 5 до 10 $\mu\text{g/mL}$. Волумен расподјеле ванкомицина у стању равнотеже одраслих особа је 0,2 до 1,25 L/kg. Ванкомицин добро продире у скоро сва ткива осим у ЦНС (изузетак је стање запаљења можданих овојница када се ванкомицин у ЦНС-у налази у терапијски ефикасним концентрацијама). Ванкомицин се готово у цијелости излучује кроз бубреге, углавном гломеруларном филтрацијом и то непромијењен у проценту од 70-90%. Укупни клиренс ванкомицина износи 0,7 до 3,1 mL/s. $T_{1/2}$ ванкомицина код одраслих особа износи од 5-11 сати и значајно је продужено у реналној инсуфицијенцији.

Ванкомицин је у умјерено високом проценту везан за албумин, од 30-60% и то у зависности од нивоа албумина у серуму. Фармакодинамски, антибиотици испољавају различите врсте механизма убијања микроорганизама, па тако гликопептиди испољавају и концентрацијски и временски завистан фармакодинамски ефекат, а параметар који најбоље предвиђа њихову ефикасност јесте однос $\text{PK}_{24}/\text{MIK}$. Поједини аутори сматрају да ванкомицин испољава временски зависно убијање микроорганизама гдје је репрезентативни параметар $T > \text{MIK}$ што указује на могућност апликације ванкомицина у виду континуиране инфузије док други сматрају да исти испољава претежно концентрацијски зависан ефекат гдје је репрезентативни фактор $C_{\text{max}}/\text{MIK}$ што указује на потребу примјене ванкомицина у више појединачних доза.

Терапијски мониторинг (праћење) лијекова (енг. *TDM-therapeutic drug monitoring*) се дефинише као лабораторијско одређивање концентрације лијека која уз адекватну медицинску интерпретацију директно утиче на процес прописивања лијека. Са друге стране, TDM се односи на индивидуализацију дозирања лијека одржавањем концентрације лијека унутар прописаног терапијског опсега, и омогућава процјену ефикасности и безбједности одређеног лијека у различитим клиничким условима. Сврха TDM-а лежи у индивидуализацији терапијског режима за оптималан беневит

болесника.

Показано је да TDM има *cost-benefit*, на тај начин што се овом методом повећава ефикасност лијечења, а смањују нежељени ефекти лијекова. Одређивање концентрације лијека у серуму би требало да се врши након постизања равнотежне концентрације лијека у серуму, односно након пет полувремена елиминације лијека. Нивои лијека у серуму који су близу равнотежне концентрације лијека се могу постићи и раније уколико се примијени ударна доза лијека.

Антибиотици су лијекови који имају широк терапијски индекс и лијечење се најчешће врши уобичајеним дозама. Изузетак су аминогликозиди (посебно гентамицин) гдје је токсичност уско повезана са повећаним концентрацијама лијека у крви и гликопептиди (посебно ванкомицин) гдје је терапијски неуспјех уско повезан са субтерапијским нивоима лијека у крви.

Сматра се да је фармакокинетика лијекова код критично обољелих који се лијече у интензивним његама измијењена и да захтијева индивидуализацију приликом прописивања и дозирања лијекова код сваког болесника понаособ, те је од нарочитог интереса утврдити неопходност и сврсисходност редовног TDM-а код ове групе болесника.

Код већине болесника стандардним дозирањем ванкомицина од 1g сваких 12h постижу се ефективне серумске концентрације и жељени терапијски ефекат. Међутим, код болесника у интензивној њези који се лијече од сепсе, индиковано је прецизније дозирање базирано на тјелесној тежини болесника од 15mg/kg сваких 12h са ударном дозом од 25-30mg/kg у циљу бржег постизања ефективних серумских концентрација лијека. Поједини аутори сматрају да због горе наведених патофизиолошких промјена код критично обољелих долази до смањења серумске концентрације ванкомицина испод терапијских и да је код њих неопходно примијенити веће дозе оптерећења од препоручених, 40mg/kg ТТ.

У прегледу литературе коју је кандидат навео налазе се радови публикованих у последњих неколико година, што говори у прилог актуелности теме. Проблематика представљена у наведеној литератури је уско везана за предмет докторске дисертације и кандидат је показао одлично познавање савремених истраживања која ће бити корисна и током израде саме дисертације за упоређивање и анализу добијених резултата. Сви планирани дијелови докторске дисертације су засновани на литератури, која припада одговарајућој области истраживања.

Радна хипотеза са циљем истраживања

Хипотеза је исправно формулисана и јасно постављена. Хипотеза говори о томе да патофизиолошки механизми у сепси показују значајне ефекте на фармакодинамику и фармакокинетику ванкомицина што се одражава у промјени серумских концентрација истог, те је неопходан континуирани терапијски мониторинг ванкомицина у критично обољелих од сепсе ради постизања максималног терапијског ефекта уз минимална нежељена дејства.

На основу образложења проблематике и владајућих ставова у литератури кандидат је поставио циљеве истраживања, који указују на свеобухватни приступ истраживању.

Циљеви истраживања су:

- Утврђивање укупне серумске концентрације ванкомицина код критично обољелих од сепсе у три функционалне цјелине у КЦ-у
- Утврђивање да ли се постојећим режимом дозирања постижу терапијски

нивои лијека у крви

- Утицај концентрације лијека у серуму на ток инфекције пацијената и на појаву нежељених ефеката лијека
- Испитивање утицаја дозе оптерећења на концентрацију ванкомицина у серуму
- Испитивање утицаја других лијекова који су примијењени болеснику на серумске концентрације испитиваног лијека
- Испитивање утицаја хипопротеинемije на серумске концентрације ванкомицина и на терапијски исход
- Испитивање утицаја вриједности реналног клиренса (креатинина) на серумске концентрације ванкомицина и на терапијски исход
- Утицај предложене модификације дозе лијека након добијених резултата концентрације лијека у серуму на терапијски исход.

Циљеви су јасно изложени, правилно формулисани и логично слиједе из претходно наведеног предмета истраживања и литературних података.

Испитаници и метод рада

Мјесто испитивања

Истраживање је дизајнирано као проспективна студија и биће спроведена у Клиничком центру Бања Лука и то у три организационе јединице: Одјел интензивне медицине и Одјел за интензивно лијечење, Клиника за анестезију, Одјел за интензивно лијечење, Клиника за инфективне болести као и у другим организационим јединицама Клиничког центра Бања Лука неопходним за мјерење и анализу узорака (Лабораторије у Клиничком центру у Бањој Луци).

Планиран број испитаника

Планирано је да у студију буде укључено 60 болесника који испуњавају укључујуће критеријуме, и то по двадесет болесника са сваке од три горе наведене организационе јединице. У току испитивања биће сакупљани подаци који су значајни за праћење тока инфекције и лијечења код свих пацијената: дијагноза болести, коморбидитети, параметри инфламације, ниво укупних протеина и албумина у серуму, тромбоцити, креатинин, уреа, билирубин, глукоза, AST, ALT, изоловани узрочник инфекције, антибиограм, конкомитантна терапија болесника, вријеме узорковања крви, вријеме примјене ванкомицина, коначан исход лијечења инфекције. Ови подаци ће бити сакупљени из температурно-терапијских листи, лабораторијских налаза и остале медицинске документације пацијената. Добijени подаци ће бити коришћени за дефинисање подгрупа болесника.

Протокол узорковања биолошког материјала

Узорковање биолошког материјала болесника укључених у студију ће вршити медицинске сестре запослене на горе наведеним клиникама према сљедећем протоколу:

1. Први узорак крви (3-5 mL) се узима пола сата (или непосредно) прије четврте дозе лијека
2. Други узорак крви (3-5 mL) се узима један сат по завршетку једносатне инфузије четврте дозе лијека
3. Оба узорка крви се шаљу у централну лабораторију на анализу најкасније 2h од узимања
4. Узорци су стабилни 2 сата на собној температури, након тога се морају чувати на леду (0-5°C)

Прије апликовања наредне дозе (5. дозе) прочита се резултат мјерења концентрације ванкомицина у серуму. Након добијања резултата серумске концентрације ванкомицина, лекару ће бити предложен модификован режим дозирања уколико су концентрације неадекватне. При стандардном дозирању резултати би требало да се налазе у сљедећем опсегу: C_{min} : 10-15 mg/L, C_{max} : 20-40 mg/L. Накнадно узимање узорака крви ће се вршити према потреби у зависности од добијених резултата и посљедичне модификације дозе, као и промјене клиничког стања болесника.

Узорковање биолошког материјала болесника укључених у студију, као и цијели протокол студије је одобрен од стране Етичког комитета Клиничког центра Бања Лука.

Аналитичка метода

In vitro квантитативно одређивање концентрације ванкомицина ће се вршити апаратом Cobas® (Roche/Hitachi cobas c systems, cobas c 501), са мјерним опсегом од 1,7-80 µg/L (1.2-55.2 µmol/L). Тест се заснива на хомогеној ензимској техници за квантитативну анализу ванкомицина у хуманом серуму или плазми. Принцип рада теста подразумијева компетицију између лијека у узорку и лијека обиљеженог ензимом глукоза-6-фосфат дехидрогеназа (G6PDH) за везивање на рецепторска мјеста на антитијелима. Ензимска активност се смањује везивањем за антитијела, што омогућава одређивање концентрације лијека у узорку мјерењем ензимске активности. Активни ензим конвертује оксидирани никотин амид динуклеотид (НАД) у НАДХ, што резултује промјеном апсорпције која се мјери спектрофотометријски. Процес није ометен од стране ендогеног G6PDH будући да коензим реагује само са бактеријским (*Leuonostoc mesenteroides*) ензимом у тесту. Узорци су репрезентативни и омогућавају статистичку обраду података, а описана методологија у потпуности одговара постављеним циљевима.

Статистичка метода

За анализу примарних података користиће се дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза, методе за испитивање зависности. Од

дескриптивних статистичких метода користиће се мјере централне тенденције (аритметричка средина, медијана), мјере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви. Од метода за тестирање статистичких хипотеза користиће се: t-test, Mann-Whitney test, hi-kvadrat test i Fisher-ov тест тачне вјероватноће. Статистичке хипотезеће бити тестиране на нивоу статистичке значајности од 0.05. Планиране методе обраде података су одговарајуће. Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

Научни допринос истраживања

Из постављене хипотезе дефинисаних циљева те прегледа истраживања јасно се може видјети да су знања о фармакокинетици ванкомицина код септичних, критично обољелих доста нејасна те би свако истраживање које може да пружи одговор на постављене циљеве и потврди или одбаци дефинисане хипотезе имало велики научни допринос. Како је аутор ове студије врло јасно дефинисао све три карике овог научног проблема, мишљења смо да оваква докторска дисертација може дати значајан научни допринос кроз њену реализацију.

- а) Значај истраживања;
- б) Преглед истраживања;
- в) Радна хипотеза са циљем истраживања;
- г) Материјал и метод рада;
- д) Научни допринос истраживања.

3. ОЦЈЕНА И ПРИЈЕДЛОГ

На основу увида у рад кандидата, приложену документацију, биографију и библиографију, закључује се да кандидат мр сц. пх Тијана Ковачевић испуњава све прописане услове за одобрење теме за израду докторске дисертације у складу са важећим прописима закона о Универзитету и Статута Универзитета у Бањој Луци.

Предложена тема је стручно актуелна, занимљива и са научне тачке гледишта и са аспекта могућности клиничке примјене у свакодневном раду.

Истраживање у оквиру предложене теме представља наставак рада кандидата у подручју антимикуробне терапије животно угрожавајућих инфекција. Наведена метода истраживања представља адекватну, примјењиву и ефикасну технику којом је могуће добити поуздане и валидне резултате.

Кандидат мр сц. пх Тијана Ковачевић, је након опсежног и детаљног прегледа научне литературе, показала способност да јасно дефинише проблеме и циљеве научног истраживања и исто тако, да влада дизајном истраживања и избором методологије научно-истраживачког рада. Комисија сматра да постоје одговарајући стручни услови да кандидат може успјешно реализовати све постављене захтјеве везане за израду докторске тезе и добити поуздане и значајне резултате.

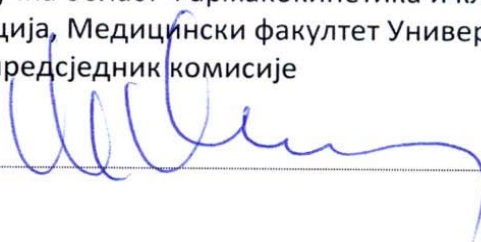
На основу свега изложеног, Комисија за оцјену подобности кандидата и теме докторске тезе, оцјењује да је предложена тема стручно актуелна, а да кандидат испуњава све услове за пријаву докторске тезе, те предлаже Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвати тему под насловом “**Индивидуализација дозе ванкомицина код пацијената обољелих од сепсе** “ за израду докторске тезе кандидата мр сц. пх Тијане Ковачевић.

приступи изради дисертације;

- б) Научна или практична оправданост предложених истраживања и резултати који се могу очекивати;
- в) Мишљење о предложеној методи истраживања;
- г) Уколико комисија сматра да кандидат не посједује одговарајуће научне и стручне квалификације, да неке претпоставке кандидата у вези пријављене дисертације нису тачне или је предложен метод рада неадекватан, исти треба детаљно образложити.
- д) Приједлог са образложеном оцјеном о подобности теме и кандидата (Обавезно написати оцјену да ли су тема и кандидат подобни или не)

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф.др Момир Миков, редовни професор,
ужа научна област Фармакокинетика и клиничка
фармација, Медицински факултет Универзитета у Бањој
Луци, предсједник комисије



2. Проф.др Бранислава Миљковић,
редовни професор, ужа научна област
Фармакокинетика и клиничка фармација,
Фармацеутски факултет Универзитета у Београду,
ментор



3. Проф.др Свјетлана Стоисављевић Шатара, редовни
професор, ужа научна област Фармакологија,
токсикологија и клиничка фармакологија, Медицински
факултет Универзитета у Бањој Луци, ко-ментор



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