

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовео комисију: Наставно-научно веће Медицинског факултета Датум именовања комисије: 04.03.2022.		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Митић Горана	Редовни професор	Патолошка физиологија 06.11.2018
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду		председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Чабаркапа Велибор	Ванредни професор	Патолошка физиологија 15.10.2017.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Радосављевић Татјана	Редовни професор	Патолошка физиологија 14.12.2011.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Београд, Универзитет у Београду		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
4.		
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
5.		
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
установа у којој је запослен-а		функција у комисији

<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Име, име једног родитеља, презиме: Игор, Горан, Спасић</li> <li>2. Датум рођења, општина, држава: 04.02.1992, Нови Сад, Република Србија</li> <li>3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет, интегрисане академске студије медицине/доктор медицине</li> <li>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2018. година, Докторске академске студије-клиничка истраживања</li> </ol>
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ: Специфичности хемостазног механизма код оболелих од SARS-CoV-2 вирусне инфекције</b>
<p><b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p> <p>Докторска дисертација је написана на 104 стране и садржи све неопходне елементе научног рада који су организовани у 7 поглавља: увод, радне хипотезе и циљеви истраживања, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и преглед литературе. На самом почетку рукописа се налази кључна документацијска информација на српском и енглеском језику уз сажетак на српском и енглеском језику, у складу са важећим правилима, као и списак коришћених скраћеница. Дисертација садржи 8 табела, 5 слика и 5 графикона. Увод, приказ добијених резултата и дискусија су написани јасно и разумљиво. У литератури је цитирана 141 референца у складу са важећим Ванкуверским правилима за цитирање. На крају дисертације је приказан план третмана података.</p>

## **V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

1. **Наслов** докторске дисертације је формулисан јасно, у складу са темом истраживања и са садржајем дисертације.

**Комисија сматра да је наслов докторске дисертације јасно и прецизно формулисан, да је у потпуном складу са темом дисертације као и са садржајем.**

2. **Увод** докторске дисертације је написан изузетно свеобухватно и систематично, посебно имајући у виду да ја приказана истраживана проблематика која обухвата интеракцију запаљеног процеса и хемостазног система, што увек представља велики изазов. У уводу је стављен нагласак на изузетну сложеност ове интеракције, као и неопходност оваквог истраживања у периоду када је здравствени систем свих земаља изложен огромном изазову који представља инфекција SARS-CoV-2, а још увек не постоје усаглашени одговори на бројна питања везана за терапијске и профилактичке модалитете у односу на изузетно висок ризик за настанак тромбозних компликација. Уводни део дисертације је подељен у девет целина. Првих шест целина детаљно описују функционалност хемостазног система, при чему су јасно издвојене целине које се односе на примарну хемостазу, коагулациону компоненту, регулаторне механизме коагулације, фибринолизни механизам и инхибиторе фибринолизе, као и патофизиолошке основе настанка тромбозе. Три поглавља уводног дела дисертације су посвећена SARS-CoV-2 вирусној инфекцији, патогенези интеракције вируса са урођеним и стеченим имунским одговором домаћина, као и интеракцији имунског одговора и коагулационог механизма.

**Комисија сматра да је уводни део свеобухватно и систематично приказао теоријске основе ове веома актуелне проблематике, и да је помоћу актуелних и релевантних литературних навода истакнута комплексност проблема утицаја SARS-CoV-2 инфекције на активацију коагулационог система, као и неопходност спровођења истраживања.**

3. **Циљеви истраживања** су јасно дефинисани и омогућавају доношење конкретних закључака. Циљеви истраживања су наведени у пријави тезе и засновани су на резултатима првих истраживања проблематике утицаја SARS-CoV-2 вирусне инфекције на функцијску реактивност хемостазног система који си публиковани током претходне две године. Циљеви истраживања спроведеног у оквиру ове дисертације су били следећи: Испитати функционалност примарне хемостазе код оболелих од SARS-CoV-2 вирусне инфекције као и њен утицај на ризик за настанак смртог исхода и тромбозних компликација. Испитати функционалност коагулационог механизма код оболелих од SARS-CoV-2 вирусне инфекције и његов утицај на настанак смртог исхода и тромбозних компликација. Проценити утицај и функционалност фибринолизног механизма на ризик за настанак смртог исхода и тромбозних компликација код оболелих од SARS-CoV-2 вирусне инфекције.

**Хипотезе истраживања** су логичне и јасно формулисане, у складу са циљевима истраживања. Хипотезе истраживања спроведеног у оквиру ове дисертације су биле следеће:

Болесници оболели од SARS-CoV-2 вирусне инфекције који имају супримирану примарну хемостазу имају већи ризик за настанак смртог исхода и тромбозних компликација у поређењу са болесницима оболелим од ове инфекције који имају физиолошки ниво функционалности примарне хемостазе.

Поремећај функционалности коагулационог механизма у правцу хиперкоагулабилности код оболелих од SARS-CoV-2 вирусне инфекције повећава ризик за настанак тромбозних компликација и смртог исхода.

Супримирана функционалност фибринолизног механизма повећава ризик за настанак тромбозних компликација и смртог исхода код оболелих од SARS-CoV-2 вирусне инфекције.

**Комисија сматра да су циљеви истраживања и радне хипотезе логично формулисани и аргументовани и да омогућавају доношење конкретних закључака.**

4. **Материјал и методе:** у овом делу дисертације је јасно и прецизно описан начин избора и величина испитиваног узорка испитаника, детаљно су описани критеријуми за укључивање болесника у студију као и критеријуми за искључивање болесника из студије. Методологија израде дисертације је прецизно наведена у складу са принципима научно истраживачког рада у медицинским наукама, и у потпуности омогућава понављање истраживања. Коришћене методе су тренутно најсавременије лабораторијске методе функцијског испитивања свих компоненти хемостазног система и користе се у свету како у научном тако и у клиничком раду, у потпуном су складу са постављеним циљевима и омогућавају добијање квалитетних резултата. Истраживање је одобрено од стране Етичке комисије Медицинског факултета у Новом Саду као и Етичке комисије Клиничког центра Војводине.

Испитивање је конципирано као проспективна студија у коју је укључено 60 пацијената са RT-PCR потврђеном инфекцијом SARS-CoV-2 који су лечени у хоспиталним условима у COVID јединицама Клиничког центра Војводине. У студију нису укључивани болесници лечени у интензивним јединицама. Одређивање параметара крвне слике, укључујући одређивање броја тромбоцита и тромбоцитних индекса извршено је на аутоматизованом хематолошком бројачу. Функцијско испитивање примарне хемостазе подразумевало је одређивање агрегабилности тромбоцита методом импеданце, и то ТРАП теста као показатеља базалног нивоа функцијске реактивности тромбоцита, чиме је избегнут утицај примењиваних лекова на тромбоцитну функцију. У циљу процене функционалности коагулационог механизма извршено је одређивање активисаног парцијалног тромбoplastинског времена, протромбинског времена, фибриногена као и нивоа Д-димера помоћу аутоматизованих коагулометара. У циљу процене функционалности фибринолизног механизма одређивано је еуглобулинско време лизе коагулума методом према Макфарлану и Пилингу.

За унос и обраду података коришћен је програм SPSS, верзија 24.0. У оквиру статистичке обраде података коришћен је Студентов т-тест, Ман-Витнијев тест, Спирманов и Пирсонов коефицијент корелације, а за процену утицаја појединачних испитиваних параметара на ризик од настанка смртног исхода или тромбозних компликација коришћена је некондиционална логистичка регресија. Примењене методе статистичке обраде података су у потпуности одговарајуће за спроведено истраживање.

**Комисија сматра да је начин одабира и укључивања испитаника у истраживање као и методологија израде анализа у потпуности одговарајућа за постављене циљеве и хипотезе, и да су помоћу наведених метода добијени актуелни и квалитетни научни резултати.**

5. **Резултати** истраживања су прегледно и јасно приказани у виду графикона и табела. На изузетно прегледан начин је приказана разлика у вредностима испитиваних параметара примарне хемостазе, коагулационог и фибринолизног механизма у групама болесника са позитивним и посматраним негативним исходом болести. Резултати произилазе из примењене методологије и одговарајуће статистичке обраде података.

**Комисија сматра да су истраживањем добијени оригинални резултати, као и да су приказани прегледно и систематично уз коришћење адекватних метода статистичке обраде података.**

6. **Дискусија** је изузетно јасно и аргументовано написана. На веома зрео начин је урађена критичка анализа и интерпретација резултата овог по свему веома актуелног истраживања, али такође и детаљно поређење добијених резултата са резултатима других студија које су се у претходне две године бавиле комплексном и захтевном проблематиком испитивања хемостазног система код оболелих од SARS-CoV-2 вирусне инфекције. Тумачење резултата, њихова детаљна анализа и поређење сопствених резултата са литературним наводима је научно утемељено, јасно написано и указује да је кандидат изузетно добро и свеобухватно овладао проблематиком истраживања.

**Комисија сматра да је дискусија написана на веома детаљан и свеобухватан начин, да је научно утемељена и да је кандидат показао изузетну зрелост у тумачењу и анализи добијених резултата, као и да је постигнут завидан степен познавања проблематике**

**истраживања која је у живи истраживачких тимова широм света од првих дана појаве SARS-CoV-2 вирусне инфекције**

7. **Закључци** су јасно и прецизно дефинисани, изведени из резултата истраживања, произилазе из постављених циљева истраживања и правилно су изведени из добијених резултата. Добијени закључци могу имати велику употребну вредност у препознавању болесника са повишеним ризиком за настанак неповољног исхода болести, што клиничару може дати простор за индивидуално прилагођавање терапијског приступа у односу на показатеље функционалности појединих компоненти хемостазног система.

**Комисија сматра да су закључци јасно формулисани, да су у складу са постављеним циљевима и да проистичу из добијених резултата**

8. **Литература** која је коришћена је релевантна и актуелна у односу на тему истраживања, библиографске јединице су наведене на одговарајући начин.

**Комисија сматра да су литературни наводи актуелни и да су одабрани на одговарајући начин, како за приказ актуелне проблематике која је подстакла истраживање, тако и за тумачење резултата и упоређивање резултата са другим студијама.**

На основу вредновања појединих делова докторске дисертације

**Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације, односно дисертацију као целину.**

**VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ:**

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

1. Spasić I, Ubavić M, Šumarac Z, Todorović M, Vučković B. Influence of lipid metabolism disorders on venous thrombosis risk. *J Med Biochem.* 2021;40:1–7 M23
2. Spasić I, Ubavić M, Vučković B. Šmitov sindrom-put laboratorijske dijagnostike. *Medical Data.* 2020;12(3):139-141 M52

**VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:**

Закључци засновани на резултатима спроведеног истраживања су јасно дефинисани и наведени у три тачке:

1. Пацијенти оболели од SARS-CoV-2 вирусне инфекције који имају супримирану примарну хемостазу имају већи ризик за настанак смртог исхода и тромбозних компликација у поређењу са пацијентима оболелим од ове инфекције који имају физиолошки ниво функционалности примарне хемостазе.
2. Поремећај функционалности коагулационог механизма у правцу хиперкоагулабилности код оболелих од SARS-CoV-2 вирусне инфекције повећава ризик за настанак тромбозних компликација и смртог исхода
3. Супримирана функционалност фибринолизног механизма повећава ризик за настанак тромбозних компликација и смртог исхода код оболелих од SARS-CoV-2 вирусне инфекције.

### **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:**

Резултати добијени током израде дисертације су приказани јасно, прегледно и систематично, коришћене су прегледне и разумљиве табеле и графикони. Резултати су обрађени помоћу одговарајућих статистичких метода, тумачени су и анализирани на одговарајући начин, стручно и компетентно упоређивани са доступним релевантним литературним подацима. Закључци истраживања произилазе из добијених резултата, а њихова научна интерпретација је исход несумњиве детаљне упућености кандидата у проблематику која је обрађена у дисертацији.

**Комисија позитивно оцењује начин на који су резултати приказани и тумачени.**

### **IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

9. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

**Комисија сматра да је докторска дисертација написана у складу са образложењем које је достављено у пријави.**

10. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

**Комисија сматра да је дисертација урађена у складу са савременим принципима научно-истраживачког рада и да у себи садржи све битне елементе на основу којих би се истраживање могло поновити. Дисертација је резултат самосталног истраживања кандидата.**

11. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Истраживање које је обављено у оквиру докторске дисертације др Игора Спасића је прво такве врсте на нашим просторима. Овим истраживањем је урађена свеобухватна процена утицаја SARS-CoV-2 вирусне инфекције на све три компоненте хемостазног система, примарну хемостазу, коагулациони систем и фибринолизни систем. Досадашња истраживања су била углавном фокусирана на поремећаје коагулационог система и њихов значај, који је несумњиво био огроман, имајући у виду је изузетно рано, већ у самом почетку пандемије SARS-CoV-2 вирусне инфекције уочено да постоји изузетна повезаност степена активације коагулационог система и ризика за настанак венске тромбоемболијске болести али исто тако и артеријских тромбоза код оболелих, те је у протоколима за лечење значајно место заузимала примена антикоагулантне терапије. Оно што је представљало велики изазов је препознавање посебно ризичних болесника и адекватно дозирање антикоагулантних лекова, као препознавање оних болесника током чијег лечења је неопходно испољити велику обазривост у односу на могућност појаве хеморагијских компликација. У почетним истраживањима хемостазног система током SARS-CoV-2 вирусне инфекције је највећи значај придаван лабораторијским показатељима стимулисане тромбинске активности као и секундарне плазминске активности, с обзиром да су први резултати указали на велики прогностички значај лабораторијских параметара стимулисане тромбинске активности, а недовољан значај је придаван истраживањима тромбоцитне функције и фибринолизног система. С обзиром на испреплетеност и међузависност активације учесника запаљенског процеса, оштећења ендотела крвног суда и све три компоненте хемостазног система, наметала се потреба за истраживањем и осталих сегмената хемостазе као свеобухватног учесника у очувању хомеостазе организма, што је овом дисертацијом и урађено.

Оно што посебно издваја ово истраживање је увид у резултате испитивања примарне хемостазе односно тромбоцитне функције као и резултате глобалног испитивања функционалности фибринолизног система, што није било у фокусу других истраживача у мери у којој је испитивана функционланост коагулационог система током SARS-CoV-2 вирусне инфекције. Посебно су значајни резултати испитивања функције фибринолизног система помоћу глобалног теста – одређивања еуглобулинског времена лизе коагулума, који је недовољно коришћен у свакодневном раду као лабораторијска алатка за препознавање болесника са повишеним ризиком за настанак

тромбозних компликација, а много више у дијагностици хиперфибринолизе као узрока хеморагијског синдрома. На основу добијених резултата дисертације др Игора Спасића може се са сигурношћу тврдити да би свака здравствена установа која се бави лечењем SARS-CoV-2 вирусне инфекције требала уврстити ову анализу у обавезни лабораторијски панел за процену ризика за настанак тромбозних компликација, односно неповољног исхода болести.

Резултати добијени овим истраживањем и њихово разумевање ће умногоме побољшати индивидуални приступ оболелима од SARS-CoV-2 вирусне инфекције и олакшати препознавање болесника са повећаним ризиком за настанак тромбозних компликација односно неповољног исхода, што ће омогућити благовремено превентивно деловање и прилагођавање дозе антикоагулантних и антитромбоцитних лекова сваком поједином болеснику.

**На основу добијених резултата и изведених закључака, комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Игора Спасића представља оригиналан допринос медицинској науци и да омогућава боље разумевање комплексних промена хемостазног система током SARS-CoV-2 вирусне инфекције, као и правовременије препознавање болесника са повишеним ризиком за настанак тромбозних компликација, што би у клиничком раду могло резултирати побољшањем јединог могућег исправног приступа у планирању тромбопрофилактике, било да се ради о антикоагулантном, антитромбоцитном или комбинованом третману, а то је индивидуални приступ болеснику.**

12. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

**Комисија сматра да је дисертација урађена без уочљивих недостатака који би могли утицати на резултате истраживања и умањити њену научну вредност.**

#### **X ПРЕДЛОГ:**

На основу наведеног, комисија предлаже:

- а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;
- б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени);
- в) да се докторска дисертација одбије.

**На основу позитивно вредноване докторске дисертације у целини, Комисија за оцену докторске дисертације предлаже Наставно научно већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду да се докторска дисертација кандидата др Игора Спасића под насловом „Специфичности хемостазног механизма код оболелих од SARS-CoV-2 вирусне инфекције“ прихвати и да се кандидату др Игору Спасићу омогући поступак јавне одбране.**

Место и датум:

Нови Сад, 18.04.2022.

1. Име, презиме, звање и потпис  
Горана Митић, редовни професор,  
председник

2. Име, презиме, звање и потпис  
Велибор Чабаркапа, ванредни  
професор, члан

3. Име, презиме, звање и потпис  
Татјана Радосављевић, члан

**НАПОМЕНА:** Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.