

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације
пп др Бориса Цудовића

Оцена докторске дисертације, извештај,
доставља,-

Секретаријату Наставно-научног већа
Медицинског факултета ВМА УО МО

На основу Одлуке број 38/92 Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране МО од 25.11.2021. године којом су именовани чланови Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације пп др Бориса Цудовића са насловом: „**Предиктивна вредност активности фактора хемостазне каскаде измерене у раној фази акутне плућне тромбоемболије у процени раног морталитета**“, достављамо вам следећи

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација „Предиктивна вредност активности фактора хемостазне каскаде измерене у раној фази акутне плућне тромбоемболије у процени раног морталитета“ написана је на 103 стране стандардног формата, стилски уједначено и прегледно. Текст је адекватно структурисан на поглавља: увод, хипотезе, циљеви истраживања, методологија, резултати, дискусија, закључци и литература. На самом почетку текста, након насловне стране дат је јасан садржај дисертације након кога следи структурисан сажетак, потом списак скраћеница, преглед свих табела, графикона и слика који се налазе у тексту. Такође постоје и подаци о ментору и члановима комисије.

Увод је структурисан на четири сегмента. У првом се наводе епидемиолошки подаци у вези са плућном емболијом, утицају пола и старосне доби на учесталост и исход, а табеларно су јасно приказани фактори ризика за настанак венског тромбоемболизма (тј. плућне емболије). У другом сегменту подробније је описана сама патогенеза плућне тромбоемболије и утицају фактора коагулационе каскаде. Сама коагулациона каскада и њена веза са патогенезом плућне тромбоемболије је детаљно приказана кроз даље структурисање текста кроз поднасловне и на тај начин је очувана прегледност и концизност неопходних информација. Овај део текста садржи и две слике које шематски приказују и поједностављују написано. Такође је номенклатура свих фактора коагулационе каскаде дата је табеларно са додатним информацијама које употпуњују, али и не оптерећују садржај. Посебан акценат је дат на патофизиолошки аспект фактора коагулационе каскаде

у настанку плућне емболије. У трећем сегменту увода, писано је о дијагностици плућног емболизма. Дијагностика је објашњена адекватно, концизно и разумљиво, а сам текст је такође структурисан у неколико подналова. Посебан акценат је дат на одређивању ризика од морталитета у складу са тренутним европским препорукама што доприноси бољем разумевању циљева и постављених хипотеза саме дисертације и адекватно уводи у резултате студије. Овај сегмент такође садржи концизан и структурисан табеларни приказ основних појмова поменутих у тексту. Последњи, четврти сегмент уводног дела текста, бави се терапијским модалитетима и зависност избора начина лечења пацијената од претходно поменутих параметара, пре свега ризика од раног морталитета. На овај начин се кроз уводни део потврђује будући клинички значај добијених резултата и изведених закључака ове дисертације.

Хипотезе су формиране на основу очекиваних резултата студије и познатих чињеница описаних у уводном делу. Приказане су кроз формат нулте хипотезе где је потребно доказати тврдњу да нема разлика у измереним активностима фактора хемостазне каскаде у зависности од процењеног ризика од смртности као и да немају предиктивну вредност за рани морталитет. Такође је у другој хипотези на тест истинитости стављена тврдња да придружени коморбидитети код испитиваних пацијената немају никакав утицај на активност фактора хемостазне каскаде нити утичу значајно на рани морталитет.

Циљеви су јасно дефинисани и у складу са постављеним хипотезама. У њима су дефинисани сви потребни параметри које је потребно прикупити током истраживања и статистички обрадити како би се дошло до резултата на основу којих је могуће извући закључке са крајњим циљем провере истинитости постављених нултих хипотеза.

Методологија: студија је спроведена као клиничка ретроспективна и делом проспективна студија пресека где је након обезбеђивања довољног броја пацијената и пратећих параметара учињена адекватна статистичка анализа. Коришћена статистичка анализа детаљно је описана у посебном сегменту методологије, а као софтверски пакет коришћен је СПСС верзија 21.0. У методологији је објашњен начин укључивања пацијената у студију. У питању су консекутивни пацијенти код којих је потврђена плућна тромбоемболија путем скенерске плућне ангиографије. Искључујући критетијум је био да пацијенти нису претходно били на режиму антикоагулантне терапије. Такође је детаљно и прецизно објашњен поступак прикупљања основних података о пацијенту и начин узорковања крви за лабораторијску анализу. У наставку методологије описује се начин на који су пацијенти класификовани у групе према ризику од раног морталитета користећи смернице европског удружења кардиолога. Сви добијени параметри су униваријантном анализом процењивани у односу на настанак крајњег исхода од интереса, а то је укупни тридесетодневни морталитет. На овај начин су издвајани они параметри који су статистички показали значајну удруженост са морталитетом и касније су процењивани у мултиваријантној анализи са јасно дефинисаном методологијом стварања статистичких модела користећи Коксову регресиону анализу за процену предиктивне вредности за рани

морталитет. На овај начин осигурана је правилна статистичка селекција параметара и процена њихове предиктивне вредности за посматрани исход што је и главни циљ ове дисертације.

У поглављу **Резултати** детаљно су приказани резултати добијени истраживањем. Резултати су приказивани кроз графичку и табеларну форму чиме је обезбеђена прегледност и разумљивост. Сви статистички значајни параметри посебно су наглашавани што је у складу са методологијом приказивања научних резултата. Хемостазни параметри који су мерени су: антитромбин, протеин Ц, фибриноген, фактори коагулације 2, 7 и 8. Активности ових фактора посебно је међусобно упоређивана, по принципу исти фактор са истим фактором, у униваријантној анализи у односу на крајњи исход (тридесетодневни морталитет), потом између група пацијената сврстаних по ризику од ране смрти и према старосној доби. На овај начин прво је униваријантном анализом идентификована значајност промене у њиховој активности у зависности на крајњи исход, а потом су идентификоване евентуалне почетне разлике у активности фактора хемостазне каскаде под утицајем година и тежине плућне емболије. На тај начин је сагледано постојање конфаундинг ефекта параметара основног статистичког модела (истог за сваки фактор) пре него што уђе у детаљну мултиваријантну анализу у коју ће се додавати други параметри добијени прегледом пацијената (коморбидитети и слично). Тада је за сваки посматрани фактор хемостазне каскаде појединачно, учињена мултиваријантна анализа и процењивана њихова предиктивна вредност за рани морталитет у присуству најзначајнијих коморбидитета који су такође идентификовани као значајни чиниоци смртности код ових пацијената. На овај начин адекватно је процењивана предикативна вредност за рани морталитет испитиваних хемостазних фактора која може значајно бити промењена присуством других значајних параметара (коморбидитета или инфламације) на смртност. У резултатима није избегнута ни могућност утицаја тромболитичког средства на морталитет те је посебно процењивана предиктивна вредност сваког хемостазног фактора и код оних пацијената код којих је касније дата тромболитичка терапија.

Дискусија је писана поштујући методологију писања дискусије научног истраживања по принципу „од појединачног ка општем“. Одмах су издвојени фактори који су се показали као најзначајнији предиктори морталитета и на тај начин је дат адекватан резиме добијених резултата што се сматра пожељним начином започињања дискусије. У даљем тексту дискусије прегледно су поређени сви добијени резултати са резултатима студија других истраживача и анализирано је значење добијених резултата. Кроз одвојени сегмент обележен под насловом „Клинички значај добијених резултата“ посебан је акценат дат овом важном питању сваке клиничке студије. Такође су кроз посебан сегмент у тексту дискусије описана и сва ограничења овог истраживања која су ипак прихватљива са становишта информација и значаја које доноси.

На основу добијених резултата и дискусије изведени су и **закључци** приказани кроз осам тачака.

У поглављу **Референце** наведено је укупно 215 референци цитираних у оквиру докторске дисертације.

2. Кратак опис постигнутих резултата

Приказани резултати докторске дисертације довели су до сазнања да су међу мереним факторима хемостазне каскаде, у раној фази болести, најзначајнији предиктори раног морталитета код пацијената са плућном емболијом антитромбин и протеин Ц. Резултати су показали да пацијенти који имају ниске вредности антитромбина и/или протеина Ц, посебно ако су у првом квантилу измерених вредности, на самом почетку болести, имају већу шансу да умру у поређењу са оним пацијентима чије су вредности ових фактора у оквиру виших квантила. Чак ни присуство појединих коморбидитета идентификованих као значајни параметри код пацијената са смртношћу у првих 30 дана, попут: хронична срчана слабост, или коронарна болест, поремећај срчаног ритма, малигнитет, бубрежна слабост итд., није утицало на предиктивну вредност ових фактора. На тај начин ова два фактора хемостазне каскаде представљају независне предикторе смртности. У ROC анализи одређена је чак и cut-off вредност што додатно олакшава евентуалну клиничку примену вредности ових фактора у процени ризика од раног морталитета. Пошто ови фактори могу додатно да допринесу у идентификацији пацијената са повећаним ризиком од ране смрти, тиме могу утицати на одабир терапије код оваквих пацијената и допринети бољем лечењу тј. смањењу смртности.

3. Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Увидом у приказану литературу установљено је да до сада нису рађена истраживања о процени предиктивне вредности фактора хемостазне каскаде код пацијената са плућном тромбоемболијом. Због тога резултати ове дисертације представљају новину у ужој научној области којом се бави и представља оригинално научно дело. Доступна литература помогла је у анализи и бољем разумевању међусобног утицаја појединих коморбидитета анализираних у овој студији и фактора хемостазне каскаде. Исто тако анализиране су и објашњаване узрочно-последичне везе како настанка плућне емболије, тако и тежине клиничке слике код пацијената са различитим коморбидитетима и посредно довођени у везу са променом у активности мерених фактора хемостазне каскаде. Посебно су битни, иако оскудни, литературни подаци о урођеним, али и стеченим тромбофилијама кроз које се покушало дати објашњење за патофизиолошки механизам смањења активности антитромбина и протеина Ц у тешким облицима плућне емболије. На крају је кроз литературне податке дато и објашњење за евентуални негативан утицај рутински дате антикоагулантне терапије сваком пацијенту пре узимања крви за

анализу и тиме подржао значај стварних клиничких резултата добијених кроз овакав начин истраживања који се битно разликује од строго контролисаних рандомизованих студија.

4. Објављени радови из ове докторске тезе

1. **Dzudovic B**, Dzudovic J, Subotic B, Obradovic S. Antithrombin activity is a significant predictor of early mortality in pulmonary embolism patient. *Vojnosanitetski preglad* (2021); Online First December, 2021; DOI: : <https://doi.org/10.2298/VSP211017006D> (M23, IF 0.3)

2. **Dzudovic B**, Subotic B, Novicic N et al. Sex-related difference in the prognostic value of syncope for 30-day mortality among hospitalized pulmonary embolism patients. *Clin Respir J*, 2020;14(7): 645-651. (M23, IF 2.6)

3. Obradovic S, **Dzudovic B**, Subotic B et al. Predictive value of heart failure with reduced versus preserved ejection fraction for outcome in pulmonary embolism. *ESC Heart Failure* 2020;7:4061–4070. (M22, IF 4.4)

5. Закључак и предлог

Докторска дисертација под називом „Предиктивна вредност активности фактора хемостазне каскаде измерене у раној фази акутне плућне тромбоемболије у процени раног морталитета“ представља оригинално научно дело које је примерено за приказивање и широј научној јавности. Реализовано је поштујући све принципе методологије писања научног рада као и начела етике у научноистраживачком раду. Дисертација је написана систематично, јасно уз детаљну анализу добијених резултата примерено научном раду у категорији докторске дисертације. Добијени резултати представљају новину на пољу уже научне области на коју се дисертација односи и применљиви су како за теоријску тако и за будућу практичну примену у клиничком раду.

Комисија закључује да докторска дисертација пп др Бориса Цудовића испуњава услове дефинисане Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације и промоцији доктора наука („Службени војни лист“, бр. 20/12; 25/13; и 12/16) који подразумевају написану докторску дисертацију и најмање један оригинални научни рад објављен у научном часопису категорије M21 или M22, или два рада из категорије M23 где збирни импакт фактор није мањи од 0,3 у којима је кандидат први аутор или други аутор уколико је ментор први аутор.

На основу горе наведеног, Комисија предлаже да се докторска дисертација пп др Бориса Цудовића под називом „Предиктивна вредност активности фактора хемостазне каскаде измерене у раној фази акутне плућне тромбоемболије у процени раног морталитета“

прихвати као завршна докторска дисертација и да се пп др Борису Цудовићу одобри јавна одбрана тезе ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 24.01.2022.

КОМИСИЈА

проф. др Јован Матијашевић, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду – председник;

проф. др Горан Кораћевић, Медицински факултет Универзитета у Нишу – члан;

пк проф. др Слободан Обрадовић, Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду – члан;



РЕПУБЛИКА СРБИЈА
МИНИСТАРСТВО ОДБРАНЕ
УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ
Медицински факултет ВМА

Бр. 287-1

25.01.2022. г. год.
БЕОГРАД