

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације
маг. фарм. Јелене Цудовић

Оцена докторске дисертације, извештај,
доставља,-

Секретаријату Наставно-научног већа
Медицинског факултета ВМА УО МО

На основу Одлуке број 37/100 Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране МО од 29.09.2022. године којом су именовани чланови Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације маг. фарм. Јелене Цудовић са насловом: „Разлике у активности фактора коагулационе каскаде и концентрацијама фибриногена и Д-димера код пацијената са плућном тромбоемболијом на терапији директним оралним антикоагулансом“, достављамо вам следећи

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација „Разлике у активности фактора коагулационе каскаде и концентрацијама фибриногена и Д-димера код пацијената са плућном тромбоемболијом на терапији директним оралним антикоагулансом“ написана је на 86 страна 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 истакнути су подаци о ментору и члановима комисије. Након тога, дат је јасан садржај дисертације, следи структурисан сажетак, потом списак скраћеница, слика свих табела и графикана који се налазе у тексту.

Увод је структурисан на четири сегмента. У првом су објашњени основни процеси везани за одржавање хемостазе. У другом сегменту подробније је описан процес настанка тромбозе и активације коагулационе каскаде. Овај део текста садржи и две слике које шематски приказују и поједностављују написано. Такође, номенклатура свих фактора коагулационе каскаде приказана је табеларно са додатним информацијама које употпуњују садржај. Посебан акценат је дат на процесе регулације коагулационе каскаде као увод у лабораторијске параметре који су праћени током спровођења ове студије. У наставку текста, писано је о епидемиологији, факторима ризика, презентацији, морталитету и лечењу плућне тромбоемболије. У трећем делу увода детаљно су

објашњени лекови који се користе у терапији плућне тромбоемболије. Посебан акценат је дат на детаљном приказу антикоагулантних лекова који се користе у терапији, базирајући се претежно на оралне антикоагулансе. Овај сегмент такође садржи структурисан приказ механизма дејства, фармакокинетике и начина дозирања за сваки директни орални антикоагуланс коришћен у овој студији са сликама хемијских структура лекова. Последњи, четврти сегмент уводног дела текста, бави се лабораторијском дијагностиком директних оралних антикоагуланаса различитим аналитичким методама. 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 досадашњих познатих чињеница описаних у уводном делу. Приказане су кроз две нулте хипотезе где је потребно доказати тврдњу да не постоји разлика у ефективности између испитивана три ДОАК-а у односу на активности појединих фактора коагулационе каскаде (фактор II, фактор VII, фактор VIII и фибриноген), и антикоагулационих протеина (антитромбина и протеина Ц) након месец дана стабилне терапије директним оралним антикоагулансима (дабигатраном, ривароксабаном и апиксабаном) код пацијената са плућном тромбоемболијом. Такође, у другој хипотези на тест истинитости стављена је тврдња да не постоји разлика у ефективности између испитивана три ДОАК-а у односу на концентрацију Д-димера или анти-Ха активност (само за пацијенте на терапији ривароксабаном и апиксабаном) након месец дана стабилне терапије директним оралним антикоагулансима код пацијената са плућном тромбоемболијом.

Циљеви су јасно дефинисани и у складу са постављеним хипотезама. У њима су дефинисани сви неопходни 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 20.0. Сви добијени параметри су претходно тестирани Q-Q дијаграмима и Shapiro-Wilk тестом нормалности ради правилног одабира статистичког теста те је у ту сврху одабир параметарског или непараметарског теста био адекватан. У методологији је детаљно описан начин укључивања пацијената у студију. У питању су консекутивни пацијенти код којих је стандардним дијагностичким процедурама потврђена плућна тромбоемболија. Искључујући критеријуми за улазак у студију су јасно наведени. Такође је детаљно и прецизно објашњен поступак прикупљања основних података о пацијенту и начин узорковања крви за лабораторијску анализу као и класификација пацијената у три групе према врсти лека који добијају у терапији. У наставку методологије описује се начин дозирања пацијената за сва три коришћена директна орална

антикоагуланса као и лабораторијски параметри који су праћени у дефинисаном временском периоду.

Резултати су приказани кроз графичку и табеларану форму и пропратни текст у ком су истакнути само статистички значајни и најважнији налази у истраживању. Водило се рачуна о правилном обележавању јединица мере као и статистичких параметара, па је у свакој табели и графикону постигнута разумљивост и без додатног текстуалног појашњења. Овим је на исправан начин избегнуто понављање добијених резултата у тексту, а који су већ видљиви у табели или на графикону.

Прво су приказане основне демографске карактеристике пацијената, потом фактори ризика за кардиоваскуларна обољења, основне клиничке карактеристике и коначно основни лабораторијски параметри пацијената. Сви ови параметри су табеларно приказани са упоредним поређењем између три групе пацијената формиране према антикоагулансу који су узимали у терапији. Овим је јасно показана упоредивост група због одсуства статистичке разлике између њих по питању основних параметара који би могли утицати на добијене мерне вредности.

Да се водило рачуна о правилном избору статистичког теста говори и детаљан приказ испитивања нормалности расподеле измерених вредности активности и концентрација фактора коагулационе каскаде.

Коначно, кроз графиконе и обележавањем статистичке значајности прегледно је приказана разлика између група пацијената у односу на средње вредности мерених параметара коагулационе каскаде што је и кључни део резултата ове докторске дисертације.

Дискусија је писана поштујући методологију писања дискусије научног истраживања кроз принцип „од појединачног ка општем“. Наиме у уводном делу дискусије најпре су истакнути најважнији резултати истраживања, а потом су даље разрађивани кроз поређење са већ објављеним резултатима из доступне литературе. Обзиром де се ради о врло оригиналном научном истраживању, те постоји доста непознаница из области којом се бави ова дисертација, недостатак публикованих истраживања којим би се објасниле поједине добијене вредности у овој дисертацији, вешто је надомештен логичним претпоставкама заснованим на познатим чињеницама. Дискусија је тиме добила на динамичности и одаје утисак завидног познавања области истраживања. Дискусија даље води ка уопштавању теме наводећи на процену значаја добијених резултата за будућу како клиничку употребу тако и као увод у нова истраживања. Овим је управо и задовољен циљ једне докторске дисертације уопште.

На основу добијених резултата и дискусије изведени су и **закључци** приказани кроз пет тачака. Изведени закључци су концизни и правилно изведени.

У поглављу **Референце** наведено је укупно 126 референци цитираних у оквиру докторске дисертације.

2. Кратак опис постигнутих резултата

Из резултата ове докторске дисертације може се сазнати да је код пацијената који су након лечења плућне тромбоемболије узимали у терапији апиксабан, након месец дана стабилне терапије, значајно већа активност тромбина, фактора VII и протеина Ц у поређењу са пацијентима на ривароксабану или дабигатрану за исти временски период. Посебно се истиче значај разлике у активности тромбина између две групе пацијената на терапији апиксабаном и ривароксабаном, јер су ово лекови са истим механизмом дејства (инхибитори активираниог фактора X). Тиме је доказана макар и суптилна разлика у фармакодинамици између ова два антикоагуланса што доводи до мерљивог вишка у стварању тромбина код пацијената на апиксабану. То би потенцијално могло објаснити и примећене разлике у клиничком ефекту ова два лека, пре свега у домену безбедности тј. хемостазних карактеристика. Резултати студије такође упућују на потребу за новим клиничким студијама и тиме дају допринос научном развоју.

3. Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Увидом у приказану литературу установљено је да до сада нису рађена истраживања у којима су директно међусобно поређена ова три лека из групе ДОАК кроз њихов утицај на параметре хемостазне каскаде. Због тога резултати ове дисертације представљају новину у ужој научној области којом се бави и представља оригинално научно дело. Доступна литература, иако оскудна, детаљно је истражена и правилно цитирана. Из цитиране литературе користе се нова сазнања за појашњење добијених резултата и њихове евентуалне клиничке импликације. Веома је користан податак добијен из објављених радова о различитој брзини везивања два ДОАК-а са истим механизмом дејства, апиксабана и ривароксабана, што је докторанд вешто искористио као један од вероватних разлога за добијене разлике у активности тромбина. Такође је кроз доступне податке из објављене литературе, а у вези са међусобним тесним односима фактора коагулационе каскаде, додатно појашњено постојање разлика у активности других фактора коагулационе каскаде поред тромбина (фактор VII и протеин Ц) између испитиваних ДОАК-а. Овим је заокружена дискусија и поткрепљена чињеницама из доступне литературе, не остављајући много неразјашњених резултата. На крају се основано предлаже и потреба за додатним истраживањима што је доказ својеврсног доприноса науци.

4. Објављени радови из ове докторске тезе

1. **Dzudovic J.**, Dzudovic B., Subota V. et al. Differences between activities of coagulation factors after one month of therapy with different direct oral anticoagulant in pulmonary embolism patients. *J Clin Pharm Ther.* 2019;1–7. M23, IF 2.14

2. **Dzudovic J.**, Crevar – Sakac M., Antunovic M., et al. Development and validation of LC-MS/MS method for determination of plasma apixaban. *Acta Chromatographica* 2022; 332–337 M23, IF 2.01

5. Закључак и предлог

Докторска дисертација под називом „Разлике у активности фактора коагулационе каскаде и концентрацијама фибриногена и Д-димера код пацијената са плућном тромбоемболијом на терапији директним оралним антикоагулансом“ 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.

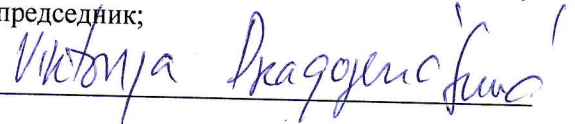
Комисија закључује да докторска дисертација маг. фарм. Јелене Џудовић испуњава услове дефинисане Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације и промоцији доктора наука („Службени војни лист“, бр. 20/12; 25/13; и 12/16) који подразумевају написану докторску дисертацију и најмање један 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 свега горе наведеног, Комисија предлаже да се докторска дисертација маг. фарм. Јелене Цудовић под називом „Разлике у активности фактора коагулационе каскаде и концентрацијама фибриногена и Д-димера код пацијената са плућном тромбоемболијом на терапији директним оралним антикоагулансом“ прихвати као завршна докторска дисертација и да се маг. фарм. Јелени Цудовић одобри јавна одбрана тезе ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 03.10.2022.

КОМИСИЈА

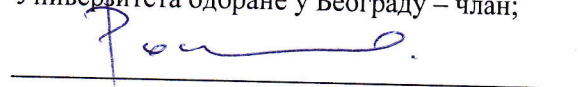
проф. др Викторија Драгојевић - Симић,
Медицински факултет Војномедицинске
академије Универзитета одбране у Београду
– председник;



доц. др Милкица Цревар, Фармацеутски
факултет Универзитета у Београду – члан;



пк доц. др Радослав Романовић, Медицински
факултет Војномедицинске академије
Универзитета одбране у Београду – члан;





РЕПУБЛИКА СРБИЈА
МИНИСТАРСТВО ОДБРАНЕ
УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ
Медицински факултет ВМА

Бр. 4331-1

06.10.2022. ГОД.
БЕОГРАД