

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИЈЕМАЊИЦА		28.02.18	
Служба	Број	Датум	Својеручно
05	2018/5-5		

**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 07.02.2018. године, одлуком бр. IV-03-97/97 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Параметри агрегације тромбоцита и хемостазе током стрес ехокардиографије са добутамином у популацији пацијената који су лечени перкутаном коронарном интервенцијом**” кандидата **Зорана Јовића**, у следећем саставу:

1. **Проф. др Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. **Проф. др Бранко Белесин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
3. **Проф. др Милоје Томашевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
4. **Проф. др Небојша Анђелковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
5. **Доц. др Светлана Ђукић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата **Зорана Јовића** 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 Зорана Јовића под називом „Параметри агрегације тромбоцита и хемостазе током стрес ехокардиографије са добутамином у популацији пацијената који су лечени перкутаном коронарном интервенцијом”, урађена под менторством проф. др Слободана Обрадовића, редовног професора Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем ефеката андрогених анаболичких стероида на бихевиоралне карактеристике пацова при рестрикцији нутритивног уноса.

Тромбоцити играју важну улогу у кардиоваскуларним болестима, како и у патогенези атеросклерозе и развоју акутних тромботичких догађаја. Њихов значај у развоју коронарне болести индиректно потврђује корист употребе антиромботичких лекова (посебно аспирин, клопидогрел и инхибитори гликопротеинских рецептора IIb/IIIa) у овим поремећајима. Тромбоцити играју пресудну улогу у васкуларном одговору на повреду и активација тромбоцита је одавно призната као важан корак. Тромбоцити ослобађају густе грануле који садрже нуклеотид аденозин дифосфат (ADP), који активира друге тромбоците. Такође поседују алфа грануле, које садрже протеине и протеине медијаторе који су укључени у инфлаторне процесе.

Механизам хемостазе и тромбозе захтева узајамно дејство између тромбоцита, ендотела, плазма коагулационих фактора и структуре зида крвног суда (екстрацелуларни матрикс). Процес адхезије, који је регулисан од стране бројних специфичних адхезионих рецептора, игра главну улогу у овим механизмима. У последњих десетак и више година, учешће поремећене функције тромбоцита препознато је у патогенези клиничких компликација од атеросклерозе. Агрегација и активација тромбоцита играју кључну улогу у акутним болестима коронарне артерије, инфаркту миокарда, нестабилној ангини и можданом удару. Осим тога, абнормална агрегација и активација тромбоцита је основна за патогенезу хемостазе крви и артеријске тромбозе.

Људски тромбоцити су критички укључени у оба процеса, нормалну хемостазу и патолошко крварење и тромбозу. Перкутане коронарне интервенције (PCI) представљају

вид лечења исхемијске болести срца, минимално инвазивним путем, који обухвата дилатацију коронарне артерије балоном и/или имплантацију стента у коронарни крвни суд, при чему долази до успостављање адекватног протока кроз сужену или оклудирану коронарну артерију.

Резултати овог истраживања указују да нема промена у агрегабилност тромбоцита код пацијената након перкутане коронарне интервенције пре и после максималног оптерећења током добутамин стрес ехокардиографије.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*platelets aggregability*“, „*dobutamin stress echocardiography*“, „*percutaneous coronary intervention*“, и „*antithrombin*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Зорана Јовића под називом „Параметри агрегације тромбоцита и хемостазе током стрес ехокардиографије са добутамином у популацији пацијената који су лечени перкутаном коронарном интервенцијом“ представља резултат оригиналног научног рада.

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

### **А. Лични подаци**

Зоран Јовић је рођен 15.12.1970 године Власотинцу. Основну и средњу школу је завршио у месту рођења. Медицински факултет у Крагујевцу је завршио у року 1995. године са просечном оценом 8,27. Специјалистички испит из Интерне медицине положио је 10. маја 2006. године, одличном оценом. Од 1. августа 2006. год. стално је запослен у Клиници за кардиологију ВМА на радном месту лекара 1. одељења. Завршио је едукацију за инвазивну кардиолошку дијагностику у КЦС код проф. Миодрага Остојића 2007. године и имплантацију пејсмејкера у ВМА исте године. У времену од 8. октобра до 8. децембра 2008. године, завршио је стручну едукацију из области интервентне кардиологије у болници St. Luke's Episcopal Hospital у Хјустону, Тексас, САД. Од 2009. године се активно

бави перкутаним коронарним интервенцијама у Војномедицинској академији. Маја 2012. године је положио усмени испит на докторским студијама на Медицинском факултету у Крагујевцу. Исте године је положио субспецијалистички испит из кардиологије са одличном оценом. Марта 2013. године изабран у асистента за ужу научну област Интерна медицина на Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду. 2015. године постављен за Начелника 2. одељења клинике за кардиологију ВМА и на том положају је и сада. 2016. године је реизабран у асистента.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати рада наведеног под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „Platelets aggregability and anticoagulant proteins activity during dobutamine stress echocardiography in asymptomatic patients four months after percutaneous coronary intervention“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је испитивање повезаности агрегабилности тромбоцита и активности антикоагулантних протеина са миокардном исхемијом током добутамин стрес ехокардиографије код асимптоматских пацијената, четири месеца након перкутане коронарне интервенције. На основу резултата истраживања закључује се да нема промена вредности у агрегабилности тромбоцита пре и после добутамин стрес ехокардиографије, међутим, долази до смањења активности антикоагулантних протеина у плазми у пику теста. Агрегабилност тромбоцита на адреналин значајно расте у пику добутамин стрес ехокардиографије код пацијената са сегментном хипоконтракцијом миокарда. Резултати овог истраживања објављени су у часопису категорије **M23** (*Vojnosanit Pregl.* 2017; doi: 10.2298/VSP170204110J).

У истраживању под називом „Does thrombolytic therapy harm or help in ST elevation myocardial infarction (STEMI) caused by the spontaneous coronary dissection?“ у коме је кандидат први аутор приказана је пацијенткиња са акутним инфарктом миокарда предњег зида леве коморе, проузрокованог спонтаном дисекцијом медијалног сегмента пре-дње десцендентне артерије. Такође, анализирани су прикази 18 болесника објављени у периоду од 1996. до 2012. године, код којих је дисекција коронарне артерије лечена тромболитичком терапијом. На основу наведених чињеница закључује се да када постоји

инфаркт миокарда код младих жена без фактора ризика од коронарне артеријске болести, посебно код жена у перипорођајном периоду, треба мислити на спонтану дисекцију коронарне артерије, при чему тромболитичка терапија може бити једна од опција. Резултати овог истраживања објављени су у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl. 2015; 72(6): 536–540).

У истраживању под називом „Successful implantation of a permanent pacemaker through a persistent left superior vena cava by using a right subclavian approach“ у коме је кандидат први аутор приказан је случај леве горње шупље вене, што може компликовати позиционирање електроде трајног водича ритма кроз вену субклавију. Започета је имплантација једнокоморског водича ритма кроз десну вену субклавију (због великог ожиљка у пределу испод леве субклавије) и у току процедуре откривено је да болесник има перзистентну леву шупљу вену. Након неколико покушаја, успешно је позиционирана електрода у септум, близу врха десне коморе и остатак процедуре је завршен без компликација. Резултати овог истраживања објављени су у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl. 2011; 68(9): 792–794).

#### **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

1. **Jović Z**, Subota V, Džudović B, Mladenović Z, Marić Kocijančić J, Đurić P, Spasić M, Đenić N, Romanović R, Miloradović V, Matunović R, Obradović S. Platelets aggregability and anticoagulant proteins activity during dobutamine stress echocardiography in asymptomatic patients four months after percutaneous coronary intervention. Vojnosanit Pregl. 2017; doi: 10.2298/VSP170204110J. **M23**
2. **Jović Z**, Obradović S, Djeniћ N, Mladenović Z, Djurić P, Spasić M, Tavičovski D. Does thrombolytic therapy harm or help in ST elevation myocardial infarction (STEMI) caused by the spontaneous coronary dissection? Vojnosanit Pregl. 2015 Jun;72(6):536-40. **M23**
3. **Jović Z**, Mijailović Z, Obradović S, Tavčiovski D, Matunović R, Rusović S, Djurić P. Successful implantation of a permanent pacemaker through a persistent left superior vena cava by using a right subclavian approach. Vojnosanit Pregl. 2011 Sep;68(9):792-4. **M23**

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Зорана Јовића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 98 страна и има 6 табела, 11 графикона и 14 слика. Поглавље Литература садржи 256 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о тромбоцитима, тромбоцитним рецепторима, интегринима, селектинима, агрегабилности тромбоцита и тестовима функције тромбоцита. Такође, наведена су најновија сазнања о антикоагулантним протеинима, објашњена је патогенеза акутног исхемијског догађаја, као и везе између физичке активности и агрегабилности тромбоцита и перкутане коронарне интервенције и антикоагулантне терапије.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита агрегабилност тромбоцита на аденозин дифосфат и адерналин, као и активност антикоагулантног система протеина С и антитромбина, непосредно пре и након добутамин стрес ехокардиографског теста, 4 месеца од перкутане коронарне интервенције код болесника на двојној антиагрегационој терапији. Такође, планирано је и регистровање и испитивање регионалног поремећаја контрактилности миокарда - исхемију на максималној дози добутамина, утврђивање хемостазне промене при максималној дози добутамина, као и везе између параметара хемостазе и стресом узроковане миокардне исхемије која је квантификована добутамин стрес ехокардиографијом и између параметара хемостазе и систолне функције леве коморе пре и након добутамин стрес теста.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као клиничка проспективна, дијагностичко фундаментална студија. Студијом је обухваћен 121 пацијент са исхемијском болешћу срца коме је планирана перкутана коронарна интервенција. Најмање 5 дана пре интервенције, пацијенти су били на двојној антиагрегационој терапији

(Аспирин 100 mg + Клопидогрел 75 mg). Након учињене перкутане коронарне интервенције, четири месеца касније, два узорка крви су узета из брахијалне вене у епрувете које садрже натријум цитрат 3,8%, под минималном стазом, 30 минута након мировања. Два сата након пласирања каниле у брахијалну вену, учињена је добутамин стрес ехокардиографија. У пику оптерећења са добутамином, узета је венска крв путем претходно пласиране каниле у две епрувете које садрже 3,8% натријум цитрат. Центрифугирањем на 150 x g током 10 минута на собној температури, добијена је плазма богата тромбоцитима (PRP). Добутамина инфузија се отпочиње са 10 µg/kg/min телесне тежине да би се постепено повећавала свака три минута за 10 µg/kg, док се не постигне доза од 40 µg/kg/min. Током сваког степена са различитом дозом добутамина пратио се је крвни притисак и ЕКГ. Такође су праћена сва нежељена дејства током теста са добутамином.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 3) и графиконима (укупно 11). Показано је да нема промена у агрегабилности тромбоцита код пацијената након перкутане коронарне интервенције пре и после максималног оптерећења током добутамин стрес ехокардиографије. Плазма активност антикоагулантних протеина се значајно смањује после максималног оптерећења током добутамин стрес ехокардиографије, а агрегабилност тромбоцита на адреналин се значајно повећава после максималног оптерећења током добутамин стрес ехокардиографије код болесника са израженим сегментим испадом контрактилности. Такође, исхемија миокарда током стрес ехокардиографије са добутамином не утиче на промену агрегабилности тромбоцита на аденозин дифосфат и адреналин, као ни на активност антитромбина и протеина С.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што су појединачно образложени резултати праћених тестова агрегације тромбоцита и хемостазе током стрес ехокардиографије са добутамином, као фармаколошког стрес теста, код пацијената са акутним исхемијским синдромом који су лечени перкутаном коронарном интервенцијом.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Зорана Јовића под називом „Параметри агрегације тромбоцита и хемостазе током стрес ехокардиографије са добутамином у популацији пацијената који су

лечени перкутаном коронарном интервенцијом”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

На основу резултата истраживања показано је да нема промена у агрегабилности тромбоцита код пацијената након перкутане коронарне интервенције пре и после максималног оптерећења током добутамин стрес ехокардиографије. Активност антикоагулантних протеина плазме се статистички значајно смањује после максималног оптерећења током добутамин стрес ехокардиографије, као фармаколошког стрес теста, док се агрегабилност тромбоцита на адреналин се значајно повећава.

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

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и важан допринос разумевању повезаности између исхемије и агрегабилности тромбоцита и између активности антикоагулантних протеина и систолне функције леве коморе. Резултати овог истраживања доприносе разумевању патофизиолошких процеса који се налазе у основи акутне исхемијске болести срца, као једног од најчешћих узрочних смрти широм света.

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

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M20).

1. **Jović Z**, Subota V, Džudović B, Mladenović Z, Marić Kocijanči J, Đurić P, Spasić M, Đenić N, Romanović R, Miloradović V, Matunović R, Obradović S. Platelets aggregability and anticoagulant proteins activity during dobutamine stress echocardiography in asymptomatic patients four months after percutaneous coronary intervention. *Vojnosanit Pregl.* 2017; doi: 10.2298/VSP170204110J. **M23**



## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Зорана Јовића под називом **„Параметри агрегације тромбоцита и хемостазе током стрес ехокардиографије са добутамином у популацији пацијената који су лечени перкутаном коронарном интервенцијом”** сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Зорана Јовића, под менторством проф. др Слободана Обрадовића, представља оригинални научни допринос у испитивању агрегације тромбоцита и хемостазе током исхемије миокарда у популацији пацијената који су лечени перкутаном коронарном интервенцијом.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Параметри агрегације тромбоцита и хемостазе током стрес ехокардиографије са добутамином у популацији пацијената који су лечени перкутаном коронарном интервенцијом“**, кандидата Зорана Јовића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

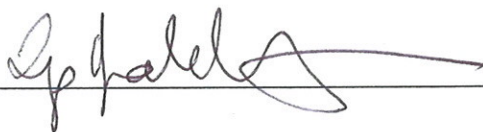
**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

**Проф. др Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;



---

**Проф. др Бранко Белесин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета  
у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;



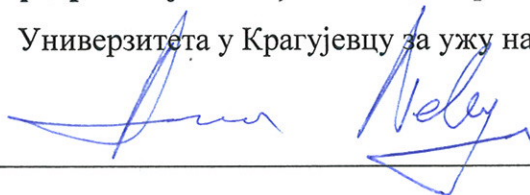
---

**Проф. др Милоје Томашевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;



---

**Проф. др Небојша Анђелковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;



---

**Доц. др Светлана Ђукић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;



---

У Крагујевцу, 09.02.2018. године