

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовео комисију:		
Научно-наставно веће Медицинског факултета у Новом Саду, 26.04.2023., именовало је комисију за оцену докторске дисертације др Наде Влаисављевић		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Проф.др Александар Савић	редовни професор	Хематологија Датум избора: 09.07.2015.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		председник комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Проф.др Ивана Милошевић	ванредни професор	Хематологија Датум избора: 08.07.2019.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		члан комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Доц.др Дарко Антић	доцент	Хематологија Датум избора: 29.10.2018.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Београду		члан комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме:

Нада Веселин Влаисављевић

2. Датум рођења, општина, држава:

15.08.1975., Бечеј, Србија

3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив:

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, интегрисане академске студије медицине, доктор медицине

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, специјалистичке студије, специјалиста интерне медицине

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, субспецијалистичке студије, субспецијалиста хематолог

4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:

2014. године, докторске академске студије, клиничка истраживања

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Прогностички значај серумског адипонектина у Б-ћелијским лимфопрлиферативним болестима

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација је написана јасно, концизно и ситематично, обухвата 169 страна и садржи све неопходне елементе научног рада.

Организована је у 10 поглавља:

1. Увод, написан на 33 стране
2. Циљеви истраживања, 1 страна
3. Хипотезе истраживања, 1 страна
4. Материјал и методе, 15 страна
5. Резултати, написани на 68 страна
6. Дискусија, 19 страна
7. Закључци, 2 стране
8. Прилог, 3 стране
9. Скраћенице, 4 стране
10. Литература: цитиране 224 библиографске јединице у складу са важећим Ванкуверским правилима за цитирање, на 22 стране.

Подаци су приказани прегледно у 11 слика, уз коришћење 70 табела и 32 графикана.

У складу са важећим правилима за организацију рукописа докторске дисертације, на почетку је дата кључна документација информација са резимеом на српском и енглеском језику, а на крају рукописа је дат план третмана података.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације "Прогностички значај серумског адипонектина у Б-ћелијским лимфопрлиферативним болестима" је јасно и прецизно формулисан и у складу је са изложеним садржајем истраживања.

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

2. **Увод** је написан јасно и даје систематичан преглед постојећих ставова релевантних за тему докторске дисертације. Подељен је у три целине. Прва целина дефинише лимфопрлиферативне болести и обухвата три подцелине које се односе на типове Б лимфопрлиферативних болести које су предмет истраживања: дифузни крупноћелијски Б нехочкински лимфом, фоликуларни нехочкински лимфом и мултипли мијелом. Свака подцелина даје осврт на дефиницију, епидемиологију, биологију болести и важеће прогнозне моделе за сваку болест понаособ уз приказ процене исхода лечења и дужине преживљавања. Друга целина објашњава метаболички миље лимфопрлиферативних болести. Организована је у две подцелине које обухватају дефиницију адипонектина и ефекат ендокрине активности масног ткива на метаболички миље малигнућ ћелија. После дефиниције, дат је и прегледни приказ функције адипонектина у различитим органима и

тквивима, као и приказ директног и индиректног дејства адипонектина у биологији малигног процеса и у инсулинској резистенцији имплицирајући потенцијални предиктивни, прогнозни значај овог молекула. Трећа целина дефинише степен ухрањености и телесну композицију као експресију метаболичког статуса организма, уз приказ релација са адипонектином .

Комисија сматра да увод пружа свеобухватни и савремени преглед проблематике којом се бави истраживање. Дефинисано је подручје истраживања уз објашњење потребе за истраживањем.

3. **Циљеви истраживања** произилазе из анализе актуелних ставова у публикацијама на тему индивидуализације терапијског приступа и прогнозног профилисања сваког болесника. Уз констатацију да су Б лимфопролиферативне болести и даље недовољно предвидивог тока и исхода лечења и поред примене актуелних прогнозних модела и иновативних терапијских модалитета, намећу се као неопходна даља истраживања у циљу изналажења нових морфолошких, биохемијских и/или молекуларних маркера од прогнозног и терапијског значаја. Дефинисани су следећи циљеви истраживања:

Установити промене вредности инсулинске резистенције и серумског адипонектина увреме постављања дијагнозе и након спроведене индукционе хемиотерапије код болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомима.

Установити промене вредности инсулинске резистенције и серумског адипонектина увреме постављања дијагнозе и након спроведене индукционе хемиотерапије код болесника са мултиплим мијеломом.

Утврдити да ли су иницијално измерене вредности инсулинске резистенције и серумског адипонектина код болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомом и мултиплим мијеломом укорелацији са клиничким стадијумом болести и скором тестираног прогнозног модела.

Утврдити да ли постоји повезаност постигнутог терапијског одговора код болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомом и мултиплим мијеломом са вредностима инсулинске резистенције и серумског адипонектина након спроведене индукционе хемиотерапије.

Утврдити да ли су индекс телесне масе и антропометријски параметри (телесна висина, телесна маса, обим струка, обим кукова, проценат масне масе у укупној телесној маси) код болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомом и мултиплим мијеломом у корелацији са скором тестираног прогнозног модела и постигнутим терапијским одговором.

4. **Хипотезе истраживања** су логичне, прецизно формулисане и дефинисане у складу са постављеним циљевима истраживања. Дефинисане су следеће

хипотезе:

Постоји статистички значајно смањење у вредностима инсулинске резистенције и повећање нивоа серумског адипонектина након спроведене индукционе хемиотерапије у односу на вредности измерене у време постављања дијагнозе код болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомима.

Постоји статистички значајно смањење у вредностима инсулинске резистенције и повећање нивоа серумског адипонектина након спроведене индукционе хемиотерапије у односу на вредности измерене у време постављања дијагнозе код болесника са мултиплим мијеломом

Постоји статистички значајна корелација иницијалне вредности инсулинске резистенције и серумског адипонектина са клиничким стадијумом болести и скором тестираног прогнозног модела код болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомом и мултиплим мијеломом.

Постоји статистички значајна корелација постигнутог терапијског одговора код болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомом и мултиплим мијеломом са вредностима инсулинске резистенције и серумског адипонектина након спроведене индукционе хемиотерапије.

Постоји статистички значајна корелација између скорга тестираног прогнозног модела и постигнутог терапијског одговора са индексом телесне масе и антропометријским параметрима (висина, телесна маса, обим струка, обим кукова, проценат масне масе укупној телесној маси) код болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомом и мултиплим мијеломом.

Комисија сматра да су циљеви истраживања и радне хипотезе јасно и логично формулисани. Циљеви истраживања су јасно дефинисани, а постављене хипотезе су адекватне у односу на циљеве истраживања те су на тај начин у потпуности усклађени са формулацијама наведеним у пријави докторске дисертације.

5. **Материјал и методе** - У овом поглављу су јасно и прецизно описани материјал и методе који су коришћени у раду. Прецизно је дефинисан начин избора и величина узорка истраживања, као и критеријуми за укључивање испитаника у студију, односно искључивање из ње. Детаљно је описан ток истраживања и јасно су формулисане предложене методе рада, које су у складу са принципима научноистраживачког рада у медицини. Изабране методе одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање конкретних и квалитетних научних резултата. Спровођење истраживања је одобрено одлуком Етичке комисије Универзитетског Клиничког центра Војводине, као и комисије за етичност клиничких испитивања Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. Истраживање је спроведено као

проспективна студија. Изабране методе статистичке обраде података су адекватне и примерене истраживачком задатку.

Комисија сматра да је избор коришћених метода адекватан што обезбеђује добијање поузданих резултата у складу са циљевима истраживања.

6. **Резултати** У овом поглављу се описују резултати који су проистекли у оквиру сваког појединачног циља истраживања. Резултати истраживања су уверљиво, прегледно и концизно приказани табеларно и у виду графикана. Сви прикази праћени су јасним пратећим текстуалним тумачењима. Резултати произилазе из примењених метода уз коришћење адекватних статистичких метода. Добијени резултати у оквиру ове дисертације дају оригиналан допринос, научно су значајни и потпуно разумљиви.

Комисија сматра да су резултати приказани на систематичан и прегледан начин, логичним редоследом, свеобухватни су и јасно интерпретирани.

7. **Дискусија** У овом поглављу се прегледно и исцрпно анализирају добијени резултати а на основу којих се изводе и правилни закључци. Кандидаткиња је показала добро познавање и добар избор литературе у оквиру проблематике којом се бави ова дисертација, а своје резултате је разложно и критички упоредила са литературним подацима. Дискусија је свеобухватна, прецизно и јасно написана, а коментари и тумачења добијених резултата су логични и прихватљиви. У дискусији нису утврђене нелогичности.

Комисија сматра да је дискусија добијених резултата свеобухватна, критички постављена и уверљива. Прецизно су истакнуте сличности и разлике између резултата добијених у дисертацији и актуелних података из литературе.

8. **Закључак** На основу добијених резултата и дискусије изведени су јасни и концизни, научно засновани и поуздани закључци.

Комисија сматра да закључци произилазе из постављених циљева, примењених метода и резултата истраживања.

9. **Литература** У овом поглављу су наведени савремени извори информација, који су коришћени за припрему истраживања и дискусију резултата, а који су цитирани у тексту докторске дисертације по Ванкуверским правилима.

Комисија сматра да је литература актуелна, прецизно цитирана и адекватна потребама ове дисертације.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

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

1. Popovic S, Jovanovic D, Mihaljevic B, Andjelkovic N, Marjanovic G, Marisavljevic D, **Vlaisavljevic N**, Popovic L, Salma S, Agic D, Milosevic R, Smiljanic M, Sretenovic S, Djurdjevic P, Markovic O, Hajder J, Govedarovic N. Rituximab in the therapy of stage III and IV follicular lymphoma: Results of the REFLECT 1 study of the Serbian Lymphoma Group. J BUON. 2017;22(2):487-94. M23

2. Bila J, Sretenović A, Marković O, Stanisavljević N, **Vlaisavljević N**, Savić I. “Real world evidence” u dijagnostici i lečenju bolesnika sa multiplim mijelomom. Med Pregl. 2022;LXXV(Suppl 1):115-20. M51

3. Urošević I, Perčić I, Dragicević-Jojkić M, Dokić M, El Farra A, Savić A, Milošević I, **Vlaisavljević N**, Sekulić B, Balint B. The efficacy of generic imatinib in patients with chronic myeloid leukemia – a single center experience. Vojnosanit Pregl. 2021;78(5):526-31. M23

4. Savić A, Marisavljević D, Stanisavljević N, Milošević I, Zeremski V, **Vlaisavljević N**, et al. The monosomal karyotype is an independent predictor of poor survival and risk of AML transformation in patients with myelodysplastic syndrome. Blood. 2014;124(21):5613. M34

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Код болесника са дифузним крупноћелијским Б лимфомом, који представља агресивну форму Б ћелијских неходжинских лимфома, спроведеним истраживањем није детектовано статистички значајно смањење вредности инсулинске резистенције, као ни повећање серумског нивоа адипонектина након примењене индукционе хемиотерапије у односу на вредности измерене у време постављања дијагнозе. Код оболелих од фоликуларног лимфома, који представља индолентну форму Б ћелијских неходжинских лимфома, спроведеним истраживањем није детектовано статистички значајно смањење вредности инсулинске резистенције али је потврђен статистички значајан пораст серумског нивоа адипонектина након примењене индукционе хемиотерапије у односу на вредности измерене у време

постављања дијагнозе. Овим је прва хипотеза делимично потврђена.

2. Код болесника са мултиплим мијеломом не постоји статистички значајно смањење вредности инсулинске резистенције али је потврђен статистички значајан пораст серумског нивоа адипонектина након примењене индукционе хемиотерапије у односу на вредности измерене у време постављања дијагнозе. Овим је друга хипотеза делимично потврђена.

3. Спроведеним истраживањем није верификована статистички значајна корелација иницијалне вредности инсулинске резистенције и серумског адипонектина са клиничким стадијумом болести и скором тестираног прогнозног модела код болесника са Б ћелијским нехочкинским лимфомом и мултиплим мијеломом. Овим је трећа хипотеза одбачена.

4. Спроведеним истраживањем није верификована статистички значајна корелација постигнутог терапијског одговора са вредностима инсулинске резистенције и серумског нивоа адипонектина након примењене индукционе хемиотерапије код болесника са Б ћелијским нехочкинским лимфомом. С друге стране, код оболелих од мултиплог мијелома веће вредности инсулинске резистенције статистички значајно корелирају са постигнутим лошијим терапијским одговором. За серумски ниво адипонектина нису верификоване статистички значајне корелације са терапијским одговором код оболелих од мултиплог мијелома. Овим је четврта хипотеза делимично потврђена.

5. Иницијалне, као ни вредности индекса телесне масе и већине антропометријских параметара после терапије, не остварују значајне корелације са скором тестираних прогнозних модела, као ни са постигнутим терапијским одговорима у све три групе испитаника. Једино су код оболелих од фоликуларног лимфома, детектоване статистички значајне негативне корелације постигнутог терапијског одговора са иницијалном висином, тежином, обимом струка и обимом кукова. Уколико су ови параметри више изражени код испитаника пре терапије, већа је вероватноћа да ће одговор на терапију бити лошији. Телесна маса после терапије, код болесника са фоликуларним лимфомом, позитивно корелира са скоровима прогнозних модела ФЛИПИ2, ПРИМА ПИ а негативно корелира са постигнутим терапијским одговором. Наиме, већа телесна маса код ових болесника статистички значајно корелира са лошијом прогнозом а истовремено и са слабијим терапијским одговором. На основу овога се констатује да је и пета хипотеза делимично потврђена.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидаткиња Нада Влаисављевић је у потпуности обавила истраживања која су била предвиђена планом у пријави ове дисертације. Добијени резултати су проистекли из оригинално постављених циљева истраживања усмерених на дефинисање прогностичког и предиктивног значаја серумског адипонектина и метаболичког статуса болесника као и дефинисање фактора ризика (хиперинзулинемија, индекс телесне ухрањености, % масне масе у укупној телесној маси, телесна висина, снижен серумски ниво Д витамина) за даљи ток и исход лечења. Резултати су обрађени и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова. Приказани су прегледно и систематично, помоћу графикана и табела који олакшавају њихово тумачење. Добијени резултати су уверљиви, а приказ резултата садржи све битне елементе. Интерпретација резултата је стручна и у складу са подацима из најновије литературе. Закључци су адекватни, научно оправдани и логично произилазе из добијених резултата што указује да кандидаткиња добро познаје тематику дисертације.

Рад је прошао проверу плагијаризма који је износио 9 %.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања.

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:

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

Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Дисертација садржи све битне елементе. Кандидаткиња је при изради дисертације показала висок степен познавања проблематике, урадила је обимни преглед литературе, добро је поставила хипотезе и циљеве рада, применила је адекватне и савремене методе истраживања и обраде резултата, које је јасно приказала и на основу чега је донела значајне закључке.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Дисертација представља оригиналан допринос науци, јер је резултатима издвојен предиктивни значај серумског нивоа адипонектина у Б-ћелијским лимфопролиферативним болестима уз неопходно тумачење у односу на проценат масне масе у укупној телесној маси и друге метаболичке параметре (инзулинску сензитивност, индекс телесне ухрањености, серумски ниво Д витамина) али и удружене болести. Доказан је негативан предиктивни значај инзулинске резистенције након спроведене индукционе терапије Б-ћелијских лимфопролиферативних болести на дужину преживљавања. Као предиктори дужег преживљавања су издвојени промена серумског нивоа адипонектина након спроведеног лечења и вредност прогностичког нутритивног индекса пре започињања лечења. Имајући то у виду, одређивање инзулинемије, процена инзулинске резистенције, одређивање серумског нивоа Д витамина пре започињања лечења је од великог значаја с обзиром да пружа могућност паралелног третмана уз примену хемиотерапијских протокола обзиром на евидентно повољан учинак на ток, исход лечења а и дужину преживљавања. Само одређивање серумског нивоа адипонектина за сада нема клиничку примену због израженог биодиверзитета самог молекула, генског полиморфизма адипонектинских рецептора са консеквентним различитим и често упротним пострецепторским ефектима адипонектина. Неопходне су даље мултицентричне проспективне студије које ће још прецизније квалификовати издвојене факторе ризика што ће омогућити креирање нових прогнозних модела који ће бити путоказ за најучинковитији терапијски приступ сваком болеснику понаособ. То би свакако могло довести не само до побољшања терапијског исхода и дужине преживљавања, већ и побољшања квалитета живота сваког леченог болесника.

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

Детаљним увидом Комисија није уочила недостатке који би евентуално утицали на резултате истраживања у току израде докторске дисертације

X ПРЕДЛОГ:

Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију Наде Влаисављевић, под називом: „Прогностички значај серумског адипонектина у Б-ћелијским лимфопрлиферативним болестима,, и предлаже да се прихвати Извештај о оцени докторске дисертације, а кандидату одобри одбрана рада.

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.

Место и датум:

Нови Сад, 15.06.2023.

1. Проф.др Александар Савић,
редовни професор, председник
комисије

2. Проф.др Ивана Милошевић,
ванредни професор, члан комисије

3. Доц.др Дарко Антић, доцент,
члан комисије

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.