

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовао комисију: 14.9.2021. Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Савић Александар	Редовни професор	Интерна медицина-хематологија, 2015.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, КЦВ-Клиника за хематологију		Председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Урошевић Ивана	Редовни професор	Интерна медицина-хематологија, 2020.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, КЦВ-Клиника за хематологију		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Била Јелена	Ванредни професор	Интерна медицина-хематологија, 3.7.2018.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Београду, УКЦС-Клиника за хематологију		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
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Данијела, Драган, Агић		

2. Датум рођења, општина, држава: 19.11.1969. Вуковар, СФРЈ
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, доктор медицине, ужа специјализација, интерниста-хематолог
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2014. Клиничка истраживања

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Однос фактора раста и диференцијације-15 и хепцидина са биомаркерима метаболизма гвожђа у лимфопролиферативним болестима

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.

У уводу од 4. до 40. стране објашњена је природа и подела лимфопролиферативних неоплазми с освртом на анемије у лимфопролиферативним болестима. Наведен је предмет истраживања и објашњена потреба за истим. Дат је приказ досадашњих сазнања о метаболизму гвожђа, његовој регулацији и новом механизму програмиране хелијске смрти-фероптози. Издвојено су приказана сазнања о хепцидину у инфламацији и лимфопролиферативним неоплазмама. Потом је дат преглед литературе о фактору раста и сазревања-15 (ГДФ-15) у здрављу и болести, посебно у немалигним стањима, а затим у малигним с посебним освртом на хематолошке малигнитете. У уводу је дато 5 табела у којима су приказане поделе лимфопролиферативних неоплазми, начини процене клиничког стадијума болести, стања болесника и одговора на терапију. Сlike у уводу, којих је укупно 9 илустрју регулацију метаболизма гвожђа и улогу ГДФ-15 у различитим патофизиолошким стањима.

Циљеви и хипотезе су наведени на стр. 41 и 42, а материјал и методе од 43. до 47. стране. Циљ истраживања је био да се утврде серумске концентрације биомаркера метаболизма гвожђа, хепцидина и ГДФ-15 код оболелих од лимфопролиферативних неоплазми, како код оних код којих је индикована терапија, тако и код оних код којих није индиковано лечење и да се потом ови параметри корелирају са бројем еритроцита, еритроцитним индексима, вредностима хемоглобина и хематокрита, бројем леукоцита и диференцијалном крвном сликом те стандардним лабораторијским маркерима инфламације и активности лимфопролиферативне болести: брзином седиментације, Ц реактивним протеином, фибриногеном, лактат дехидрогеназом, β 2 микроглобулином, концентрацијом албумина. Један од циљева је био и да се утврди да ли постоји разлика у концентрацији биомаркера метаболизма гвожђа, хепцидина и ГДФ-15 између оболелих од лимфопролиферативних неоплазми код којих је индикована и оних код којих није индикована терапија, као и да се у групи лечених утврде разлике у концентрацији испитиваних параметара пре и након примењене терапије те да се вредности испитиваних параметара у групи лечених корелирају с терапијским одговором.

Истраживање је обухватило укупно 71 испитаника: 40 у групи код које је индикована и спроведена терапија и 31 у групи праћених без терапије „*watch and wait*“ група.

Резултати истраживања су приказани од 48. до 98. стране у 32 табеле, на 12 графикона, или у тексту.

У дискусији од 99. до 108. стране добијени резултати су поређени са истраживањима других или с оним што је било очекивано с обзиром на досадашња сазнања о испитиваним биомаркерима, уз наведене недостатке истраживања и предлог будућег истраживања..

На наредне две стране изнет је закључак који произилази из добијених резултата и представља одговор на постављене циљеве и хипотезе.

Преглед литературе је дат на странама 111-132. Наведено је 239 референци

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов рада је информативан, јасан и одговара садржају рада

Увод је написан јасно, даје опис предмета истраживања и потребе за њим. На почетку увода дата је актуелна подела лимфопротиферативних болести, начин процене проширености болести и одговора на терапију како би били јасни каснији делови рада. Литературни подаци о досадашњим сазнањима о метаболизму гвожђа, његовој регулацији, хепцидину и фактору раста и диференцијације-15 наведени су логичним редом, међусобно повезани и објашњена потреба за истраживањем ових параметара код оболелих од лимфопротиферативних неоплазми.

Циљеви и хипотезе су наведени прецизно и произилазе из резултата ранијих истраживања наведених у литератури и производ су усвојених научних метода и начина закључивања

Материјал и методе су јасно описани тако да омогућавају понављање истраживања. Избор и величина узорка је адекватна. Наведени критеријуми укључивања и искључивања из истраживања су јасни и логични како би се остварили циљеви истраживања. Примењене статистичке методе одговарају величини узорка и дистрибуцији података.

Резултати истраживања су детаљно, прецизно и разумљиво наведени у табелама или графиконима с јасним пропратним текстуалним објашњењима.

Дискусија је критично и јасно написана. Пореде се сопствени с резултатима других и навођењем сазнања из литературе која су била доступна у време почетка истраживања и по његовом завшетку објашњавају они који су друкчији од очекиваних. Наведена су ограничења истраживања, а и правац будућег истраживања.

Закључак произилази из добијених резултата и сажима сазнања до којих се дошло истраживањем, а која у великој мери доприносе увиду у промене биомаркера метаболизма гвожђа током лечења лимфопротиферативних неоплазми, као и потенцијалном доприносу одређивања концентрације ГДФ-15 код оболелих од индолентних лимфопротиферативних неоплазми код којих је индикована терапија.

Литература је актуелна, обухвата 239 библиографских навода у складу с истраживачком темом и правилима цитирања.

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.

Поповић С, Јовановић Д, Михаљевић Б, Анђелковић Н, Марјановић Г, Марисављевић Д, Влаисављевић Н, Поповић Ј, Салма С, Агић Д, et al. Rituximab in the therapy of stage III and IV follicular lymphoma. Results of the REFLECT 1 study of the Serbian Lymphoma Group. Journal of BUON 2017;22(2):487-94. M23

Агић Д, Чабаркапа В, Поповић С, Перчић И, Ел Фара А, Николић С, Милошевић И, Секулић Б, Савић А, Влаисављевић Н, драгичевић М, Урошевић И. Growth/Differentiation Factor-15, Hepcidin And Iron Metabolism Biomarkers In Lymphoproliferative Diseases. Hemisphere 2019: PB2046 (Meeting Abstract) M34

Милошевић И, Поповић С, Савић А, Урошевић И, Рајић Н, Агић Д, Савић И. Association of CD38, ZAP-70, CD49D and CXCR4 Expression in Chronic Lymphocytic Leukemia. HAEMATOLOGICA. 2015; 100(): 678 (Meeting Abstract) M34

Томић М, Перчић И, Агић Д, Влаисављевић Н, Секулић Б, Урошевић И. Ecthyma Gangrenosum In Hematological Patients-A Report Of Two Cases. Med Pregl 2019; LXXII (3-4): 119-21 M51

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

Не постоји значајна корелација ГДФ-15 с бројем леукоцита и моноцита код испитаника у овом истраживању. Недостатак корелације хепцидина с бројем еритроцита, концентрацијом хемоглобина, хематокритом и бројем ретикулоцита последица је већег броја испитаника без анемије у обе групе, а због строгих критеријума искључивања с циљем да се добијени резултати повежу искључиво с ЛПН. Концентрација хепцидина позитивно корелира с концентрацијом феритина у обе

групе испитаника.

Позитивна корелација концентрације феритина с ЛДХ и фибриногеном и негативна корелација серумске концентрације трансферина с концентрацијом ЦРП, фибриногеном и брзином седиментације у групи испитаника који имају индикацију за лечење могла би бити основа за даље истраживање прогнозног значаја ових биомаркера код оболелих од ЛПН код којих је индикована терапија. Не постоји корелација хепцидина с маркерима активности ЛПН ни пре ни после терапије што наводи на закључак да одређивање концентрације хепцидина код оболелих од ЛПН без анемије не би било клинички значајно. Статистички сигнификантна позитивна корелација концентрације ГДФ-15 с бета 2 микроглобулином, пре и после лечења и с концентрацијом фибриногена пре терапије указује на могуће место овог маркера у процени ризика код оболелих од индолентних ЛПН код којих је лечење индиковано.

Не постоји статистички значајна корелација концентрације феритина, хепцидина и ГДФ-15 са стандардним лабораторијским параметрима активности болести у групи испитаника код којих није индиковано лечење.

Значајно ниже серумске концентрације гвожђа и трансферина у групи код које је индиковано лечење у односу на групу нелечених, као и значајно нижа концентрација гвожђа код оболелих од агресивних у односу на оболеле с индолентним ЛПН пре терапије, као и од оболелих с индолентним ЛПН који имају индикацију за лечење у односу на оболеле код којих терапија није индикованомогу бити у вези с величином туморске масе и агресивношћу ЛПН. Значајно више вредности феритина и сТфР код испитаника који су примили терапију у односу на нелечене, као и веће концентрације феритина и сТфР након примљене терапије у односу на иницијалне вредности у групи лечених могу указивати на везу са степеном инфламације и активности ЛПН, али и на утицај примењене терапије. Непостојање значајне разлике у концентрацији ГДФ-15 између две групе испитаника, а да притом постоји сигнификантна повезаност с бета 2 микроглобулином и пре и након терапије у групи лечених и фибриногеном пре лечења вероватно указује да се не може схватити као маркер активности ЛПН, али може као показатељ карактеристика оболелог.

Не постоји статистички значајна разлика у концентрацији биомаркера метаболизма гвожђа, ГДФ-15 и хепцидина у односу на терапијски одговор. Више су вредности серумских концентрација гвожђа и трансферина, а ниже феритина и сТфР код испитаника код којих је постигнут терапијски одговор, комплетни или парцијални у односу на испитанике с прогресијом болести, али без статистичке значајности. На крају терапије постоји сигнификантна разлика у брзини седиментације и плазматској концентрацији фибриногена у односу на терапијски одговор. Испитаници који су у комплетној ремисији имају најниже, а испитаници с прогресијом болести највише вредности брзине седиментације и плазматске концентрације фибриногена.

<p>VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:</p> <p>Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.</p>
<p>Мишљење именоване Комисије за оцену докторске дисертације је да су резултати истраживања приказани јасно и систематично, тумачења заснована на актуелним научним сазнањима, а закључци логично изведени. Комисија у целини начин приказа и тумачење резултата оцењује позитивно</p>
<p>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>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:</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме? Дисертација је написана у складу с образложењем наведеним у пријави теме</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе? Дисертација садржи све битне елементе. Увод је написан јасно позивајући се на савремене библиографске изворе, материјал и методе су прецизно наведени тако да омогућавају понављање и проверу истраживања, резултати су адекватно приказани, темељно продискутовани и изведени су смислени закључци. Литература је актуелна и коректно наведена.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци? Дисертација је оригинални научноистраживачки рад кандидаткиње. По нашим сазнањима ово је прво истраживање овог типа у Републици Србији. Улога ГДФ-15 у лимфопрولیферативним болестима је генерално мало истраживана и у свету и сем појединачних радова на испитаницима који су имали мултипли мијелом не налазе се радови у којима се испитује у другим зрелим лимфопрولیферативним неоплазмама. Литературни подаци указују да би могао бити добар сурогат маркер биолошког потенцијала оболелог, а добијена позитивна корелација с β 2 микроглобулином код оболелих од индолентних лимфопрولیферативних неоплазми код којих је индиковано лечење наводи на закључак да би могао бити користан биомаркер при иницијалној процени потребе за терапијом и одлуке о интензитету лечења.</p>
<p>4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања? Нису уочени недостаци дисертације који би утицали на валидност добијених резултата и њихово тумачење. Ограничења су наведена у дискусији и дати предлози за даља истраживања која би помогла у разјашњавању отворених питања.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ:</p> <p>На основу наведеног, комисија предлаже:</p>
<p>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.</p>

Место и датум: 9.11.2021.

1. Име, презиме, звање и потпис
Проф. др Александар Савић,
председник

2. Име, презиме, звање и потпис
Проф. др Ивана Урошевић, члан

3. Име, презиме, звање и потпис
Проф. др Јелена Била, члан

4. Име, презиме, звање и потпис
_____, 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.