

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовао комисију: Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду, на седници дана: 04.03.2022. год.		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Савић Александар	Редовни професор	Катедра за интерну медицину, Хематологија, (2015.год)
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Нови Сад		председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Милошевић Ивана	Ванредни професор	Катедра за интерну медицину, Хематологија, (2019.год)
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Нови Сад		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Богдановић Андрија	Редовни професор	Катедра за интерну медицину, Хематологија (15.05.2019.год.)
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Београд		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Марина (Добривоје) Докић		
2. Датум рођења, општина, држава: 23.03.1983. год, Зрењанин, Р. Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет, Универзитета у Новом Саду, доктор медицине		
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2012. године, смер Клиничка медицина		
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:		
„JAK2V617F мутација и настанак тромбозних компликација код болесника са есенцијалном тромбоцитенијом“		

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација је прегледно написана на 122 страна. Садржи све неопходне делове научног рада, уобличене у седам поглавља (увод; циљеви и хипотезе; испитаници, материјали и методе; резултати; дискусија; закључци; литература). Приказано је 29 табела, 9 слика, 3 графикона. У литератури је цитирано 205 библиографских јединица.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и одражава текст и садржај.

Увод докторске дисертације је написан јасно, систематизовано и пружа свеобухватан увид у изучавану проблематику докторске дисертације.

Ово поглавље чини шест целина: Есенцијална тромбоцитемија (ЕТ), Молекулска регулација мијелопоезе, ЈАК/STAT сигнални пут и ЈАК2V617F мутација, Патогенеза тромбозних догађаја у есенцијалној тромбоцитемији, Фактори ризика за настанак тромбозних компликација код оболелих од есенцијалне тромбоцитемије, ЈАК2V617F мутација и протромбозни клиничко-лабораторијски фенотип и Стратификација оболелих од есенцијалне тромбоцитемије на основу ризика за тромбозу.

У одељку Есенцијална тромбоцитемија, изнети су дефиниција, историјат, епидемиолошки подаци о броју оболелих, клиничка слика оболелих, критеријуми за постављање дијагнозе есенцијалне тромбоцитемије, диференцијална дијагноза болести и тромбоемболијске компликације код оболелих од есенцијалне тромбоцитемије.

У одељку Молекулска регулација мијелопоезе, ЈАК/STAT сигнални пут и ЈАК2V617F мутација, описани су молекуларни механизми регулације мијелопоезе, улога и значај ЈАК2V617F мутације и њене квантификације у Филадельфија негативним мијелопродиферативним неоплазмама.

У одељку Патогенеза тромбозних догађаја у есенцијалној тромбоцитемији описани су механизми настанка тромбозних догађаја у којима учествују тромбоцити, еритроцити, леукоцити, ендотелне ћелије и ангиогенеза.

У одељку Фактори ризика за настанак тромбозних компликација код оболелих од есенцијалне тромбоцитемије описан је утицај животног доба болесника, претходних тромбоза, ЈАК2V617F мутација и осталих мутација, кардиоваскуларних фактора ризика, броја ћелија у крви, маркера тромбофилије на настанак тромбозних компликација код оболелих од есенцијалне тромбоцитемије.

У одељку ЈАК2V617F мутација и протромбозни клиничко-лабораторијски фенотип описани је утицај ЈАК2V617F мутације посебно на клинички и посебно на лабораторијски фенотип оболелих од есенцијалне тромбоцитемије.

У одељку Стратификација оболелих од есенцијалне тромбоцитемије на основу ризика за тромбозу описана је категоризација болесника према ризику за настанак за тромбозне компликације на болеснике са веома ниским, ниским, средњим и високим ризиком и предложена терапија и препоруке за лечење.

Циљеви истраживања су јасно постављени и омогућавају доношење конкретних закључака.

Хипотезе су прецизно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања.

У поглављу **Испитаници, материјали и методе**, јасно су дефинисани укључни и искључни критеријуми на основу којих је формиран узорак испитиване и контролне групе. Детаљно су описане методе испитивања које су кориштене за утврђивање фактора ризика (анамнеза и упитник о претходним тромбозама, факторима ризика за настанак тромбоза, микроциркулаторним поремећајима, коморбидитетима и модалитетима лечења болесника са есенцијалном тромбоцитемијом), методе узорковања и анализе крви и њихова интерпретација. За обраду добијених резултата кориштене су стандардне статистичке методе које у потпуности одговарају овој врсти испитивања.

Поглавље резултати је подељено у шест потпоглавља. У првом одељку су приказани

демографски подаци болесника испитиване и контролне групе, дистрибуција болесника по полу, старости у моменту постављања дијагнозе и старости у моменту укључивања у истраживање, време праћења болесника, дистрибуција болесника у односу на лечење циторедуктивном терапијом, као и учесталост микроциркулаторних поремећаја и тромбозних догађаја у испитиваној и контролној групи. У другом одељку приказана је учесталост тромбозних догађаја, њихова врста и локализација, као и разлике у учесталости врсте тромбозних догађаја код пацијената испитиване и контролне групе. У трећем одељку приказана је учесталост клиничких фактора ризика (претходни тромбозни догађаји, старост болесника, кардиоваскуларни фактори ризика) код болесника испитиване и контролне групе. У четвртном одељку приказани су резултати који се односе на повезаност тромбозних догађаја са испитиваним клиничким параметрима. У петом одељку приказани су лабораторијске карактеристике (фенотип) код оболелих од есенцијалне тромбоцитомеје у испитиваној и контролној групи, док је у шестом одељку приказана повезаност тромбозних догађаја са испитиваним лабораторијским параметрима.

Резултати одговарају постављеним циљевима и приказани су јасно, недвосмислено, без сувишних коментара и понављања. Табеле и графикони су прегледно представљени и прате текст. Добијени резултати из ове докторске дисертације истичу и потврђују већу учесталост тромбозних компликација, пре свега венских тромбоза, као и венских тромбоза у прошлости у оболелих од есенцијалне тромбоцитомеје који имају потврђену JAK2V617F мутацију у односу на болеснике код којих мутација није детектована. Испитивани клинички фактор ризика (хиперлипопротеинемија) значајно је доприносио настанку тромбоза при постављању дијагнозе, и то артеријских, код JAK2V617F позитивних болесника. Клинички фактори ризика (хипертензија и шећерна болест) значајно су доприносили настанку тромбоза, при постављању дијагнозе болести, и то артеријских, код JAK2V617F негативних болесника. Такође, лабораторијски фактори ризика (хиперлипопротеинемие) значајно су доприносили настанку тромбоза при постављању дијагнозе, посебно артеријских тромбоза независно од присуства/одсуства JAK2V617F мутације. На основу резултата из докторске дисертације можемо закључити да је утврђивање JAK2V617F мутације, дефинисање коморбидитета као и спровођење одређених лабораторијских анализа од значаја за праћење и лечење оболелих од есенцијалне тромбоцитомеје а све у циљу превенције тромбозних инцидента.

Дискусија прати увод, циљеве, материјал и методе, као и резултате дисертације. У дискусији су протумачени добијени резултати и упоређени са резултатима других истраживача на основу обимне прегледане литературе.

У поглављу **Закључци**, на основу добијених резултата, закључци су јасно и концизно изведени, те се могу сматрати поузданим, научно заснованим и одговарају постављеном циљу дисертације.

Поглавље **Литература**, садржи списак од 205 референци цитираних на уобичајен и правилан начин. Избор референци је актуелан и примерен тематици која је предмет 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. **Dokić M**, Urošević I, Savić I, Sekulić B, Savić A, Milošević I, Rajić N. A Case of Chronic Lymphocytic Leukaemia Occurring During Treatment of Chronic Myeloid Leukaemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016; 32: 156–158 M23
2. 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. Vojnosanitetski pregled, 2021; 78:5	M23
3.	Sekulić B, Perčić I, Dragičević-Jojkić M, Dokić M , Panjković M. Leukemic infiltration of the ovary as an initial presentation of chronic myeloid leukemia in chronic phase. Vojnosanitetski pregled. 2022; OnLine-First Issue 00, P:62-62	M23
4.	Dokić M , Jevtić M, Balać D. Prevencija diabetesa mellitusa tipa 2 kod dece i adolescenata. Medicinski glasnik, 2011; 16(41): 50-65	M53
5.	Urošević I, Balint B, Sekulić B, Milošević I, Rajić N, Savić I, Savić A, Vlasisavljević N, Dokić M . Trombozne mikroangiopatije i indikacije za terapijsku izmenu plazme. Anestezija, reanimacija, transfuzija 2015; 42:87-92	M53

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Тромбоемболијске компликације чешће се јављају код оболелих од ЕТ који имају потврђену ЈАК2V617F мутацију у односу на болеснике без мутације. Код оболелих од ЕТ са присутном ЈАК2V617F мутацијом, утврђена је већа учесталост венских тромбоза у односу на болеснике који немају детектовану мутацију и то на рачун венских тромбоза из прошлости, насталих пре постављања дијагнозе ЕТ.

2. Код оболелих од ЕТ и присутном ЈАК2V617F мутацијом није доказана већа учесталост артеријских тромбозних догађаја у односу на венске тромбозе. Код болесника код којих је ЈАК2V617F мутација одсутна, такође није доказана већа учесталост артеријских тромбозних догађаја у односу на венске.

3. Испитивани клинички параметри (кардиоваскуларни фактори ризика) доприносили су настанку тромбоза при постављању дијагнозе, и то артеријских тромбоза, код оболелих од ЕТ независно од присуства/одсуства ЈАК2V617F мутације. Хиперлипотеинемичка је доприносила настанку тромбоза, и то артеријских, које су се јавиле при постављању дијагнозе болести, код оболелих од ЕТ са присутном ЈАК2V617F мутацијом, док су хипертензија и дијабетес мелитус доприносили настанку тромбоза, и то артеријских, које су се јавиле при постављању дијагнозе болести, код оболелих од ЕТ код којих ЈАК2V617F мутација није доказана.

4. Од свих испитиваних лабораторијских параметара, хипертриглицеридемија је доприносила настанку тромбозних догађаја при постављању дијагнозе болести код оболелих од ЕТ независно од присуства/одсуства ЈАК2V617F мутације, док је хиперхолестеролемија (повишене вредности nonHDL холестерола) доприносила настанку артеријских тромбозних догађаја при постављању дијагнозе болести независно од присуства/одсуства ЈАК2V617F мутације.

а) Оболели од ЕТ са потврђеном ЈАК2V617F мутацијом, у лабораторијским налазима су имали више вредности еритроцита, хемоглобина и хематокрита, већи апсолутни број моноцита и базофила, док су код болесника са одсутном ЈАК2V617F мутацијом забележене више вредности урее, скраћене вредности РТ и ТТ, као и више концентрације фибриногена.

б) Број леукоцита, број тромбоцита, маркери тромбофилије, као и остали испитивани лабораторијски параметри, нису статистички значајно повезани са настанком тромбозних компликација код болесника са ЈАК2V617F мутацијом.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

Кандидаткиња Марина Докић 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 фактора ризика који значајно доприносе настанку тромбозних компликација код оболелих од ЕТ. Значај утврђивања присуства или одсуства ЈАК2V617F мутације, постојећих коморбидитета (хипертензија, шећерна болест, хиперлипотеинемичка), животних навика (пушење) као и редовног спровођења лабораторијских анализа (липидни статус, биохемијске анализе, коагулациони механизми), огледа се у праћењу и правовременом лечењу оболелих од ЕТ, а све у циљу превенције тромбозних догађаја. Строга контрола кардиоваскуларних фактора ризика, редукција штетних навика код болесника и терапија основне болести, представљају циљеве у свакодневном клиничком раду. Одређивање лабораторијских анализа као што су генетске мутације за наследну тромбофилију и други маркери тромбофилије, не би требало да су део свакодневне клиничке праксе код оболелих од ЕТ.

Резултати истраживања су систематично и прегледно приказани, а дискусија заснована на најновијим научним сазнањима, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењују позитивно.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE 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 су у резултатима потврђене хипотезе да присуство JAK2V617F мутације, одређених клиничких и лабораторијских параметара доприносе настанку тромбозних догађаја код оболелих од есенцијалне тромбоцитемije. Присуство JAK2V617F мутације значајно доприноси настанку укупних тромбозних компликација код оболелих од есенцијалне тромбоцитемije и зато је одређивање JAK2V617F мутације у моменту постављања дијагнозе есенцијалне тромбоцитемije неопходно. Доказане су и позитивне корелације између кардиоваскуларних фактора ризика, одређених лабораторијских анализа као што је липидни статус, и тромбозних инцидената у моменту постављања дијагнозе код оболелих од ЕТ. Одређивање лабораторијских анализа као што су број леукоцита, број тромбоцита и маркери тромбфилије, није се показало значајним у настанку тромбозних компликација током праћења и лечења оболелих од есенцијалне тромбоцитемije, те не би требало да су део свакодневне клиничке праксе. Ова сазнања имају значај у свакодневном клиничком раду и на основу њих имамо могућност да превенирамо тромбоемболијске компликације код оболелих од есенцијалне тромбоцитемije, утичемо на клинички ток болести, побољшавамо квалитет живота и преживљавање ових болесника, посебно у одеђеним околностима као што су оперативни захвати и трудноћа.

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

Недостаци дисертације нису уочени.

X ПРЕДЛОГ:

Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију Марине Докић, под називом: „JAK2V617F мутација и настанак тромбозних компликација код болесника са есенцијалном тромбоцитенијом,, 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, 17.03.2022. год.

1.Име, презиме, звање и потпис:

Проф. др Александар Савић,
председник

2.Име, презиме, звање и потпис

Проф. др Ивана Милошевић, члан

3. Име, презиме, звање и потпис

Проф. др Андрија Богдановић, 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.