

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовео комисију: Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, на седници дана: 26.04.2023. год.		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Урошевић Ивана	Редовни професор	Катедра за интерну медицину, Хематологија 17.11.2020. година
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински Факултет Универзитета у Новом Саду		Председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Милошевић Ивана	Ванредни професор	Катедра за интерну медицину, Хематологија 08.07.2019. година
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински Факултет Универзитета у Новом Саду		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Вучић Миодраг	Ванредни професор	Катедра за интерну медицину, Хематологија 25.10.2019. година
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински Факултет Универзитета у Нишу		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Амир, Хемдан, Ел Фара (El Farra)		
2. Датум рођења, општина, држава: 28.12.1986., Сплит, Р. Хрватска		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, доктор медицине, специјалиста интерне медицине.		

4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2014. године, смер Клиничка истраживања

III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

„Прогностички значај серумских инфламаторних биомаркера и клиничких бодовних система током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије,,

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација је прегледно написана на 110 страна. Садржи све неопходне делове научног рада, уобличене у осам поглавља (увод; циљеви и хипотезе; испитаници, материјал и методе; резултати; дискусија; закључци; прилози и литература). Приказане су 43 табеле, 3 слике и 10 графикана. У литератури је цитирано 198 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: акутна мијелоидна леукемија (АМЛ), фебрилна неутропенија (ФН), серумски инфламаторни биомаркери, клинички бодовни системи, гљивичне инфекције код оболелих од АМЛ, фактор раста и диференцијације 15 (GDF-15).

У одељку акутна мијелоидна леукемија, изнети су дефиниција, епидемиолошки подаци о броју оболелих, патогенеза, клиничка слика оболелих, дијагностика, лечење, компликације основне болести као и њеног лечења.

У одељку фебрилна неутропенија, након дефиниције, описана је специфичност фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије, њена патогенеза, најчешћи узрочници, клиничка слика, лечење, као и профилакса фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије.

У одељку инфламаторни биомаркери описане су специфичности и значај Ц реактивног протеина, прокалцитонина, као и вредности лактата, са освртом на значај у процени тежине инфекције током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије.

У одељку клинички бодовни системи, описани су неки од најчешће коришћених бодовних система у процени тежине инфекције, било да се ради о болесницима у фази фебрилне неутропеније или критично оболелим пацијентима, а то су: MASCC скор, CISNE скор, SOFA скор, qSOFA скор, APACHE II скор, MEWS скор и LODS скор.

У одељку гљивичне инфекције код оболелих од акутне мијелоидне леукемије описани су најчешћи узрочници инвазивних гљивичних инфекција код оболелих од акутне мијелоидне леукемије, клиничка манифестација инвазивних гљивичних инфекција као и дијагностички алгоритам за инвазивну кандидијазу и аспергилозу код оболелих, као и њихово лечење.

У одељку фактора раста и диференцијације 15 (GDF-15) је описана улога GDF-15 у карциногенези, његова повезаност са различитим малигним и немалигним хемопатијама, као и његова улога као инфламаторног биомаркера током сепсе.

Комисија сматра да увод пружа свеобухватан и савремен преглед проблематике којом се истраживање бави. Указано је на уочени проблем и на детаље који још нису разјашњени. Дефинисано је подручје истраживања и прецизно су објашњене потребе за истраживањем у складу са уоченим проблемом истраживања.

Циљеви истраживања су јасно постављени и омогућавају доношење конкретних закључака.

Хипотезе су прецизно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања.

Комисија сматра да су циљеви истраживања јасно и прецизно дефинисани, а хипотезе постављене адекватно у односу на циљеве истраживања, те у потпуности усклађени са формулацијама наведеним у пријави теме докторске дисертације.

У поглављу **Испитаници, материјали и методе**, јасно су дефинисани критеријуми за укључивање и искључивање на основу којих је формиран узорак испитиване и контролне групе. Детаљно су описане методе које су коришћене у процени тежине инфекције код оболелих од акутне мијелоидне леукемије током фебрилне неутропеније (анамнеза, физикални преглед, мерење виталних параметара и узорковање крви, мерење капиларног пуњења и рачунање вредности бодовних система). За испитивану групу и обе контролне групе описане су методе узорковања и анализе крви, као и интерпретација налаза. За обраду добијених резултата коришћене су стандардне статистичке методе које у потпуности одговарају овој врсти испитивања.

Комисија сматра да су примењене методе истраживања описане јасно и детаљно чиме се у потпуности омогућава поновљивост. Изабране методе статистичке обраде података су адекватне и примерене истраживачком задатку што обезбеђује добијање у потпуности поузданих

результата у складу са постављеним циљевима дисертације.

Поглавље **резултати** је подељено у шест одељака. У првом поглављу су приказане демографске карактеристике испитаника у испитиваној и у обе контролне групе. У другом поглављу је приказана специфичност и сензитивност различитих инфламаторних биомаркера у процени тежине инфекције код оболелих од акутне мијелоидне леукемије током фебрилне неутропеније, а у том контексту анализиран је и апсолутни број неутрофила, статус основне болести, коморбидитетни индекс и ECOG перформанс статус. Поред наведеног, процењена је и учесталост инвазивних гљивичних инфекција у фази фебрилне неутропеније међу оболелима од акутне мијелоидне леукемије, као и значај галактоманана и бета Д глукана у дијагностици инвазивних гљивичних инфекција. У трећем поглављу је испитан значај и предиктивна вредност различитих бодовних система у процени тежине инфекције током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије. У четвртном поглављу поређен је значај капиларног пуњења и вредности лактата, појединачно и у комбинацији у односу на поједине бодовне системе који су се издвојили као најзначајнији у процени тежине инфекције код оболелих од акутне мијелоидне леукемије у претходном поглављу. У петом поглављу је поређен значај и предиктивна вредност клиничких бодовних система у односу на појединачне инфламаторне биомаркере у процени тежине инфекције током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије. У последњем, шестом поглављу је испитан значај фактора раста и диференцијације 15 код оболелих од акутне мијелоидне леукемије у контексту независног прогностичког маркера, маркера примарне хемиорезистенције, као и инфламаторног биомаркера током фебрилне неутропеније.

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 да је међу инфламаторним биомаркерима најзначајнија вредност лактата у процени тежине инфекције током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије, а да се међу клиничким параметрима у том контексту посебно истиче време капиларног пуњења. Међу клиничким бодовним системима, а и у поређењу са појединачним инфламаторним биомаркерима, као најзначајнији се истичу MEWS и qSOFA скор. Галактоманан и бета Д глукан су се показали као значајни биомаркери у дијагностици инвазивних гљивичних инфекција током фебрилне неутропеније. Резултати су утврдили значај и предиктивну вредност фактора раста и диференцијације 15 као инфламаторног биомаркера у процени тежине инфекције током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије.

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

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

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.

У поглављу **Закључци**, на основу добијених резултата, закључци су јасно и концизно изведени, те се могу сматрати поузданим, научно заснованим и одговарају постављеним циљевима дисертације. *Комисија позитивно осећује закључке ове дисертације.*

Поглавље **Литература** садржи списак од 198 референци цитираних на уобичајен и правилан начин. *Комисија сматра да је избор референци 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. Urošević I, Perčić I, Dragičević-Jojkić M, Dokić M, **El Farra A**, Savić A, et al. The efficacy of generic imatinib in patients with chronic myeloid leukemia: A single centre experience. *Vojnosanit Pregl.* 2021;78(5):526–31. doi:10.2298/VSP190620095U. **M23**
2. **El Farra A**, Sekulić B, Urošević I, Popović S, Pejin D, Savić A. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation at the Clinical center of Vojvodina. *Med Pregl.* 2017;LXX(1):13-17. **M51**
3. Sekulić B, Urošević I, Perčić I, Dragičević M, **El Farra A**, Savić A. Acute myeloid leukemia and prognosis in the era of molecular markers. *Med Pregl.* 2017;LXX(11-12):417-23. **M51**
4. Dragičević-Jojkić M, Urošević I, **El Farra A**, Sekulić B, Perčić I, Savić A. Bloodstream infections in patients with hematologic malignancies and febrile neutropenia – a single center experience. *Med Pregl.* 2021;LXXIV(3-4):83-9. **M51**
5. Urošević I, Savić I, **El Farra A**, Sekulić B, Savić A, Balint B. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of hematological malignancies at the Clinical center of Vojvodina. *Med Pregl.* 2017;LXX(1):19-25. **M51**
6. Zremski V, Savić A, Čemerikić-Martinović V, Milošević I, Dragičević M, **El Farra A**. The Case of T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia Presented as Transfusion Dependent Anemia with Sustained Response to Cyclosporine A Therapy: Case Report. *Med Pregl.* 2016;69(11-12):376-78. **M51**

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Вредност лактата представља сензитивнији и значајнији биомаркер у односу на Ц реактивни протеин и прокалцитонин у процени тежине и исхода инфекције током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије. Вредности галактоманана и бета Д глукана су значајни биомаркери дијагностике инвазивних гљивичних инфекција код оболелих од акутне мијелоидне леукемије током фебрилне неутропеније, с тим да имају већу негативну предиктивну вредност.
2. qSOFA, MASCC и MEWS су се показали као најзначајнији бодовни системи када је у питању стратификација ризика од развоја компликација током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије, а уједно су имали и највећу прогностичку вредност и то:
 - qSOFA са великом сензитивношћу препознаје болеснике код којих постоји ризик да и након 48 сати од појаве фебрилне неутропеније фебрилност перзистира, односно виша вредност qSOFA скоро подразумева већи ризик за развој компликација током фебрилне неутропеније.
 - Болесници са вишим вредностима MASCC скоро и нижим вредностима MEWS скоро су имали бољу прогнозу и мању вероватноћу за развој смртог исхода унутар 48 сати од појаве фебрилне неутропеније.
3. Клинички бодовни системи qSOFA и MASCC скор имају већи прогностички значај за процену тежине инфекције током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије у односу на појединачне инфламаторне биомаркере.
4. Фактор раста и диференцијације 15 се показао као значајан прогностички биомаркер за процену тежине инфекције током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије. Његове више вредности су биле повезане са лошијом прогнозом, у смислу перзистентне фебрилности након 48 сати од појаве фебрилне неутропеније и веће стопе морталитета унутар 28 дана од развоја фебрилне неутропеније.
5. Фактор раста и диференцијације 15 се није показао прогностички значајним за процену укупног преживљавања, нити као параметар за процену примарне хемиорезистенције код оболелих од акутне мијелоидне леукемије.
6. Време капиларног пуњења се показало као један од најзначајнијих клиничких параметара у процени тежине инфекције током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије.

Комисија сматра да закључци дају одговор на постављене хипотезе и циљеве истраживања, научно су значајни и представљају смернице за будућа истраживања у области којом се дисертација бави.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

Кандидат Амир Ел Фара је у потпуности обавио истраживања која су била предвиђена планом у пријави дисертације. Добијени резултати су проистекли из оригинално постављених циљева истраживања усмерених на испитивање значаја и предиктивне вредности инфламаторних биомаркера, клиничких бодовних система и фактора раста и диференцијације 15 у процени тежине инфекције током фебрилне неутропеније међу оболелима од акутне мијелоидне леукемије. Провером текста дисертације софтвером за детекцију плагијаризма, установљено је преклапање од 8%, те је потврђена оригиналност докторске дисертације.

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

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?

Комисија сматра да је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

<p><i>Комисија сматра да дисертација дисертација садржи све битне елементе.</i></p> <p>Кандидат је при изради дисертације показао висок степен познавања проблематике, урадио је обиман преглед литературе, добро је поставио хипотезе и циљеве рада, применио је адекватне и савремене методе истраживања и обраде резултата, које је јасно приказао и на основу чега је донео значајне закључке.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?</p> <p><i>Комисија сматра да дисертација представља оригиналан и практичан допринос науци.</i></p> <p>Фебрилна неутропенија код оболелих од акутне мијелоидне леукемије представља свакодневни клинички изазов током рада на клиникама хематологије, а у овом раду је утврђен прогностички значај појединих параметара попут вредности лактата, времена капиларног пуњења и вредности гранулоцитног фактора раста и диференцијације 15 у процени тежине инфекције током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије. Потврђена је и предност клиничких бодовних система у односу на појединачне инфламаторне маркере у процени тежине инфекције током фебрилне неутропеније. Рад представља свеобухватни приступ оболелом од акутне леукемије током фебрилне неутропеније у циљу да се што брже и лакше препознају оболели који су под ризиком за развој компликација у фази фебрилне неутропеније.</p>
<p>4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?</p> <p><i>Недостаци дисертације нису уочени.</i></p>
<p>X ПРЕДЛОГ:</p> <p>Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију Ел Фара Амира, под називом: „Прогностички значај серумских инфламаторних биомаркера и клиничких бодовних система током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије, и предлаже да се прихвати Извештај о оцени докторске дисертације, а кандидату одобри одбрана рада.</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: У Новом Саду

1. Име, презиме, звање и потпис
Проф. Др Ивана Урошевић,
председник

2. Име, презиме, звање и потпис
Проф. Др Ивана Милошевић, члан

3. Име, презиме, звање и потпис
Проф. Др Миодраг Вучић, 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.