

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: 26.04.2023. год.		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. <b>Савић Александар</b>	Редовни професор	Катедра за интерну медицину, Хематологија, 9.7. 2015. год
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. <b>Ичић Тијана</b>	Ванредни професор	Катедра за интерну медицину, Ендокринологија, 12.4.2023. год
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. <b>Антић Дарко</b>	Доцент	Катедра за интерну медицину, Хематологија, 29.10.2018. год.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Београду		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Марина (Марко) Драгичевић Јојкић		
2. Датум рођења, општина, држава: 08.09.1987. год, Ср. Митровица, Р. Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет, Универзитета у Новом Саду, доктор медицине, специјализација – интерна медицина		
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2013. године, смер Клиничка медицина		
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:		
„Утицај анти-ЦД20 моноклонског антитела на коштане биохемијске маркере и РАНКЛ/ОПГ систем код новодијагностикованих болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомима”		

#### IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација је прегледно написана на 109 страна. Садржи све неопходне делове научног рада, уобличене у девет поглавља (увод; циљеви истраживања; хипотезе истраживања; материјали и методе; резултати; дискусија; закључци; литература; прилози). Приказано је 29 табела, 8 слика, 19 графикана, 2 прилога. У литератури је цитирано 248 библиографских јединица.

#### V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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

*Комисија сматра да је наслов докторске дисертације прецизно формулисан и адекватно осликава садржај и тематику докторске дисертације.*

**Увод** докторске дисертације је написан јасно, концизно и систематизовано. У овом поглављу, кандидаткиња Марина Драгичевић Јојкић, даје кроз две целине нехочкински лимфоми (НХЛ) и коштаног ткива, сажет преглед података из научне литературе који се односе на проблематику изучавања докторске дисертације. У одељку нехочкински лимфоми, кандидаткиња нас упознаје са епидемиологијом и етиологијом НХЛ-а и објашњава патогенезу ових болести. У овом делу, такође је презентована и најновија класификација и описана клиничка презентација болести, затим су наведени подаци о дијагнози болести и одређивању клиничког стадијума, прогнозни индекси, као и подаци о терапијском приступу и процени одговора на терапију. Како је у фокусу ове докторске дисертације утицај анти-ЦД 20 моноклонског антитела на коштани метаболизам, део увода описује управо поменуто антитело и истиче још недовољно испитану улогу овог антитела у коштаном метаболизму код НХЛ испитаника. У одељку коштаног ткива представљен је коштани метаболизам и процес ремоделовања кости, као и биохемијски маркери коштаног метаболизма (РАНК, РАНКЛ и ОПГ). Посебно је истакнут коштани метаболизам у малигним болестима.

*Комисија сматра да увод пружа детаљан, свеобухватан и савремен приказ проблематике којом се бави истраживање у оквиру ове докторске дисертације. Указано је на уочени проблем и детаље који још увек нису разјашњени. Дефинисано је подручје истраживања. Јасно и концизно су објашњени разлози и потребе за извођењем научног истраживања.*

**Циљеви** истраживања су јасно постављени и омогућавају доношење конкретних закључака. Дефинисана су три основна научна циљева:

1. Утврдити степен промена коштане густине ( $\text{БМД-г/}\text{cm}^2$ ) код болесника са новодијагностикованим Б-ћелијским нехочкинским лимфомима шест месеци након почетка лечења у односу на коштану густину измерену пре увођења терапије.
2. Утврдити разлику у степену промена коштане густине ( $\text{БМД-г/}\text{cm}^2$ ) шест месеци након почетка примене моноклонског анти-ЦД20 антитела у односу на контролну групу болесника лечених стандардним хемиотерапијским протоколима.
3. Утврдити разлику у степену промена коштаных биохемијских маркера и РАНКЛ/ОПГ система шест месеци након увођења терапије моноклонским анти-ЦД20 антителом у поређењу са контролном групом болесника лечених стандардним хемиотерапијским протоколима

**Хипотезе** су прецизно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања. Дефинисане су три хипотезе:

1. Код болесника са новодијагностикованим Б-ћелијским лимфомима долази до смањења коштане густине шест месеци након увођења терапије у односу на коштану густину пре почетка лечења.
2. Постоји статистички значајна разлика у степену промена коштане густине код болесника лечених моноклонским анти-ЦД20 антителом у поређењу са болесницима лечених стандардним хемиотерапијским протоколима.

3. Постоји статистички значајна разлика у промени нивоа коштаних биохемијских маркера и РАНКЛ/ОПГ система код болесника лечених стандардним хемиотерапијским протоколима са анти-ЦД20 антителима, у поређењу са контролном групом у смислу смањења коштане ресорпције.

***Комисија сматра да су циљеви истраживања логично и прецизно формулисани, јасно изложени и научно аргументовани, а хипотезе истраживања постављене адекватно у односу на циљеве истраживања. Постављени циљеви и хипотезе омогућавају извођење конкретних закључака.***

У поглављу **материјали и методе**, описан је тип студије и место истраживања. Дефинисани су укључујући и искључујући критеријуми на основу којих је формиран узорак испитиване и контролне групе. Избор и величина узорка је адекватна. Описане су клиничке и лабораторијске методе којима је постављена дијагноза НХЛ-а, потом је описан начин стратификације испитаника према Ан Арбор класификацији и ЕЦОГ функционалној скали. Детаљно су наведене све методе узорковања и анализе крви и њихова интерпретација. За обраду добијених резултата коришћене су стандардне статистичке методе које у потпуности одговарају овој врсти истраживања.

***Комисија сматра да су примењене методе истраживања адекватне и примерене истраживачком задатку. Методе су описане јасно и детаљно, чиме се у потпуности омогућава поновљивост експеримената. Комисија сматра да је избор коришћених материјала и метода испитивања адекватан, што обезбеђује добијање поузданих резултата у складу са постављеним циљевима докторске дисертације.***

Поглавље **резултати** је подељено у шест потпоглавља. У првом одељку су приказани демографски подаци обе групе испитаника, полна и старосна структура испитаника, затим антропометријски параметри испитаника и дистрибуција испитаника према вредности БМИ скорa. У другом одељку приказане су клиничке карактеристике основне болести и испитаника, односно структура испитаника према патохистолошкој дијагнози болести, клиничком стадијуму, присуству Б симптома и екстранодалне локализације. Затим је, у овом потпоглављу, приказана дистрибуција испитаника према ЕЦОГ функционалном статусу, као и коморбидитети испитаника. Дистрибуција испитаника према прогнозним индексима, као и одговор на терапију су такође део овог потпоглавља. У трећем одељку приказани су лабораторијски параметри (параметри крвне слике испитаника и биохемијских маркера активности болести; параметри коштаног метаболизма) у обе групе испитаника. У четвртном одељку приказани су остеодезитометријски резултати, како пре, тако и након започињања лечења обе групе испитаника. Приказана је компарација остеодезитометријских параметара након терапије између две групе испитаника, као и степен промене наведених параметара. Затим је приказан утицај врсте и броја примењених полихемиотерапијских протокола на коштане биохемијске маркере и Т скор. У петом одељку приказан је утицај појединих клиничких и лабораторијских параметара, као и прогнозних индекса на постизање комплетне ремисије, док је у шестом одељку приказан утицај појединих клиничких и лабораторијских параметара на губитак коштане густине. Резултати одговарају постављеним циљевима и приказани су јасно, недвосмислено, са јасним пропратним текстуалним објашњењима, без сувишних коментара и понављања. Табеле и графикони су прегледно представљени и прате текст.

***Комисија сматра да су резултати у овој дисертацији приказани на систематичан и прегледан начин, логичним редоследом, да су оригинални, свеобухватни 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 истраживача на основу обимне прегледане литературе.

***Комисија сматра да је дискусија детаљна, научно утемељена и свеобухватна. Критички осврт на прикупљене резултате и избор истраживања других аутора с чијим резултатима кандидаткиња пореди резултате сопственог истраживања указује на завидно познавање истраживане проблематике.***

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.

*Комисија сматра да су закључци логично изведени из резултата истраживања, и да су у складу са постављеним циљевима и хипотезама*

Поглавље **Литература**, садржи списак од 248 референци правилно цитираних. Избор референци је актуелан и примерен тематици која је предмет ове дисертације.

*Комисија сматра да су литературни наводи у овој дисертацији актуелни и адекватно одабрани према истраживаној проблематици.*

*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, **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):526-31 M23
2. 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;79(11):1149-52 M23
3. Ruzic M, Rajic N, Fabri M, Urosevic I, **Dragicevic-Jojkic M**, Preveden T et all. Implementation of Microelimination Strategy in Eradication of Chronic Hepatitis C Infection in Patients with Hemophilia in the Northern region of Serbia: Is Eradication Possible? *Mediterr J Hematol I*, 2021; 13 M23
4. Velisavljev-Filipovic G, Matic A, **Dragicevic M**, Damjanovski D. Short-term outcome in preterm infants depending on whether they were born from singleton, twin, or triplet pregnancy - data from a tertiary care hospital in Serbia. *Srp ark celok lek*, 2020;148(1-2):58-63. M23
5. Markovic M, Bezmarevic M, Ilic M, **Dragicevic M**, Andric A. Retrospective analysis of 1,211 operated patients due to groin hernia with open surgical approach - single center experience. *Vojnosanitetski pregled*, 2018;75(1):78-82 M23
6. Viduka D, **Dragicevic M**, Basic A, Viduka B, Lavnic I. 21st Century Engineering Challenges Observed Through Computer Vision Syndrome. *Teh Vjesn*. 2017; 24(1):201-5. M23

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:**

1. Испитивањем коштаног метаболизма, код обе групе испитаника, применом остеодензитометријске методе, установили смо да постоји статистички значајно мањи БМД и Т скор лумбалне кичме, кука и врата бутне кости шест месеци након започињања имуно±хемиотерапијског лечења.
2. Није постојала статистички значајна разлика у степену промена вредности БМД-а и Т скорa између испитиваних група.
3. После шест месеци од започињања терапије основне болести, доказано је статистички значајно повећање маркера коштане синтезе – П1НП-а у обе групе испитаника. Већи пораст вредности биохемијског маркера коштане синтезе – П1НП-а је детектован у групи испитаника која је примила анти-ЦД20 моноклонско антитело.
4. Примена имунохемиотерапије (*РСНОР*) статистички значајно утиче на повећање вредности маркера коштане синтезе – ОПГ-а и П1НП-а у односу на примењен *СНОР* и *СVP* протокол.
5. Једини предиктор за губитак коштане густине у испитиваној групи је вредност *CrossLaps*-а и вредност ЛДХ, док се у контролној групи као једини предикторни фактор издвојила вредност холестерола.
6. Значај наше студије се огледа у клиничкој потврди негативног утицаја полихемиотерапије на коштани метаболизам и коштану густину код наших испитаника, док са друге стране можемо веровати да је у испитиваној групи анти-ЦД20 моноклонско антитело имало одређени протективни ефекат на коштано ткиво, с обзиром на повећање вредности маркера коштане синтезе – ОПГ-а и П1НП-а. Такође, подаци из нашег истраживања указују да је веома важно тестирати и детектовати НХЛ болеснике са иницијално сниженом коштаном густином, али и на неопходност њиховог праћења у дужем временском периоду након примењене терапије, како би се правовременим укључивањем профилактичке антиресорптивне терапије смањиле негативне последице на коштано ткиво.

***Комисија сматра да су формулисани закључци логично изведени из добијених резултата и јасно одражавају значај и научни допринос спроведеног истраживања***

## **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:**

Кандидаткиња Марина Драгичевић Јојкић је у потпуности обавила истраживања која су била предвиђена планом у пријави ове дисертације. Добијени резултати су проистекли из оригинално постављених циљева истраживања. Резултати истраживања су систематично и прегледно приказани, а дискусија заснована на најновијим научним сазнањима, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењују позитивно. Рад је прошао проверу плагијаризма који је износио 11%.

***Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања на основу закључка да је истраживање спроведено у складу са стандардима истраживања у области медицине, на репрезентативном узорку, да је примењена одговарајућа статистичка обрада података, те да су прикупљени резултати истраживања адекватно интерпретирани, научно оправдани и применљиви.***

## 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 коју је обрађивала. Увод је написан јасно и концизно, а хипотезе и циљеви рада су добро постављени и формулисани. Кандидаткиња је применила адекватне и савремене методе истраживања које омогућавају понављање и проверу истраживања. Резултати су јасно и адекватно приказани, а закључци значајни, темељно продискутовани. Литература је актуелна и исправно наведена.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Дисертација представља оригиналан научноистраживачки рад кандидаткиње. Према нашим сазнањима, представља прво истраживање овог типа у Републици Србији и једно од ретких у свету у овој популацији испитаника. Изолован утицај анти-ЦД20 моноклонског антитела на коштани метаболизам и коштану густину код болесника са нехочкинским лимфомима је генерално мало истраживан и недовољно испитан. Углавном се проналазе радови у којима се испитује утицај овог моноклонског антитела у другим болестима, као на пример у реуматоидном артритису. Литературни подаци су за сада нехомогени, с обзиром да неке студије показују позитиван ефекат анти-ЦД20 моноклонског антитела на коштани метаболизам, док друге презентују резултате који говоре у прилог смањења коштане густине и повећање маркера ресорпције кости. Иако смо од свих испитиваних маркера коштаног метаболизма доказали једино статистички значајно повећање маркера коштане синтезе – ПНП-а у обе групе испитаника, а тим што је већи пораст детектован у групи испитаника која је примила анти-ЦД20 моноклонско антитело можемо размишљати о протективном ефекту анти-ЦД20 моноклонског антитела на коштани метаболизам болесника са НХЛ-ом. Такође, с обзиром да је потврђена хипотеза о смањењу коштане густине код свих испитаника шест месеци након започињања имуно±хемиотерапијског лечења, долази се до закључка да би иницијално испитивање коштане густине код ове популације болесника било веома значајно, а детекција болесника са већ сниженом коштаном густином и примена антиресорптивне терапије веома важна и обавезна, с циљем побољшања квалитета живота и преживљавања ових болесника.

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. Дати су предлози за даља истраживања која би помогла у решавању отворених питања.

## X ПРЕДЛОГ:

Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију Марине Драгичевић Јојкић, под називом: „Утицај анти-ЦД20 моноклонског антитела на коштане биохемијске маркере и РАНКЛ/ОПГ систем код новодијагностикованих болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомима 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, 16.06.2023. год.

1. Име, презиме, звање и потпис:

Проф. др Александар Савић,  
председник

2. Име, презиме, звање и потпис

Проф. др Тијана Ичин, члан

3. Име, презиме, звање и потпис

Доц. др Дарко Антић, 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.