

## МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**  
**-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена**

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовао комисију: Наставно-научно веће 08.06.2016.</p> <p>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. Проф. Др Жељко Миковић (председник), редовни професор за ужу научну област Гинекологија и акушерство; изабран у звање 10.06.2015., Медицински факултет Београд, запослен и у Гинеколошко акушерској клиници Народни фронт у Београду.</p> <p>2. Доц. Др Велибор Чабаркапа, доцент за ужу научну област Патолошка физиологија, изабран у звање 15.10.2012., Медицински факултет у Новом Саду, запослен и у КЦ Војводине у Новом Саду</p> <p>3. Доц. Др Биљана Вучковић, доцент за ужу научну област Патолошка физиологија, изабрана у звање 09.07.2015., Медицински факултет у Новом Саду, запослена и у КЦ Војводине у Новом Саду.</p>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Ана Југослав Јаковљевић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 11.09.1978. Нови Сад, Србија.</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив:  Медицински факултет у Новом Саду, студије опште медицине, завршила 2004 год.  Медицински факултет у Новом Саду, Дипломске академске студије, област: Имунологија,  Мастер рад: Серумски интерлеукин 6 и 8 у дијагнози бактеријске инфекције и претећег спонтаног побачаја, Мастер медицинских наука, одбрањен 2010 год.  Специјализација: Нуклеарна медицина, специјалиста нуклеарне медицине 2014 год.</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2008/9. година, студије Клиничке медицине.</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:</p>
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b> Прогностички значај лабораторијских показатеља утероплаценталне циркулације код трудница са хипертензијом и прееклампсијом
<b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b> Навести кратак садржај са знаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл. Докторска дисертација је написана у 6 поглавља: 1. увод, 2. радна хипотеза и циљеви докторске дисертације, 3. материјал и методе, 4. резултати истраживања, 5. дискусија и 6. закључци. Докторска дисертација је написана на 235 страна, илустрована је са 4 слике, и 38 графикона. Дисертација садржи и 47 табеларних приказа, а у оквиру литературе приказане су 342 референце.

## V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

**Наслов рада** је јасно формулисан, прецизан и у складу са тематиком и садржајем дисертације.

**Уводни део** дисертације детаљно обрађује савремена сазнања о патофизиолошким механизмима настанка хипертензивних обољења у трудноћи са детаљним приказом уплива свих метаболичких, ендокриних, имунолошких, генетских и хемостазних механизма у њиховом настанку, са посебним освртом на патофизиолошке механизме настанка плаценталне инсуфицијенције и улогу протеина ангиогенезе и васкулогенезе, првенствено протеина из групе васкуларних ендотелних фактора раста у контроли стварања и ремоделовања спиралних артерија и њихову улогу у настанку плаценталне исхемије и хипоксије. Такође се у уводном делу детаљно описују лабораторијски показатељи који имају значајан удео у препознавању ових компликација у трудноћи као и важност примене предиктивних тестова за препознавање најтежих форми хипертензивних обољења већ у првом триместру трудноће.

*Садржај уводног дела дисертације указује на изузетно познавање проблематике коју третира предметна дисертација.*

### **Хипотеза и образложење проблема**

Дисертација је заснована на хипотези да се концентрације одабраних лабораторијских параметара: ангиогених протеина васкуларног ендотелног фактора раста А (*VEGF-A*), солубилне форме *fms-like* тирозин киназа рецептора (*sFlt-1*) и плаценталног фактора раста (*PlGF*), као и плаценталних протеина (*PAPP-A* и *free βhCG*), параметара биохемијског (глукоза, креатинин, уреја, мокраћна киселина, јетрени ензими *AST, ALT, GGT*), липидског (укупни холестерол, триглицериди, *HDL, LDL, apoA-I* и *apo-II*, инфламаторног (комплетна крвна слика, *hsCRP*, фибриноген), хемостазног (*D-dimer, vWF*-антиген) и електролитског статуса (*Na, K, Cl, P, Mg*) значајно разликују између трудница са хипертензивним поремећајима у односу на здраве труднице. Такође су постављене хипотезе да се нивои одабраних протеина ангиогенезе значајно разликују у односу на гестацијску недељу у тренутку порођаја, тежину, дужину и АПГАР скор бодовања новорођенчета, као и у односу на број претходних трудноћа и година живота труднице.

*Изнете хипотезе су јасно формулисане, логичне и засноване су на добро аргументованим основама.*

*Истраживачки проблем је јасно формулисан, заснован на досадашњим сазнањима из литературе и претходним резултатима истраживања самог аутора дисертације.*

### **Материјал и методе**

Истраживање је спроведено као проспективно аналитичка студија у Клиничком центру Војводине, у периоду од јуна 2012. до фебруара 2015. године. У истраживање је укључено укупно 143 труднице старости од 18 – 43 године. Све труднице укључене у истраживање подељене су на две испитиване и једну контролну групу. Прву испитивану групу чинило је 43 труднице које су по дефинисаним критеријума развиле прееклампсију у актуелној трудноћи. Другу испитивану групу чинило је 46 трудница којима је дијагностикована или потврђена хронична или гестацијска хипертензија у актуелној трудноћи. Контролну групу чинило је 54 клинички и биохемијски потврђено здравих трудница са верификованим физиолошким исходом трудноће у термину, без матерналних и феталних компликација. У испитаника је спроведено испитивање по утврђеном протоколу. Приликом регртовања трудница (између 11+0 и 13+6 недеља гестације) за учешће у истраживању, узети су анамнестички подаци о факторима ризика за појаву хипертензивних обољења у трудноћи, и у оквиру клиничког и акушерског прегледа урађена су антропометријска мерења, мерење крвног притиска, и специјализовани ултразвучни преглед плода ради утврђивања гестацијске старости плода и одређивања ризика за појаву хромозомских аномалија плода. Трудницама је након узимања анамнестичких података и клиничког и акушерског прегледа и потписаног писаног пристанка пацијента о добровољном учествовању у истраживању извађена крв ради одређивања одабраних лабораторијских параметара. Све труднице су категорисане у испитиваном и контролној групи на основу појаве или искључења хипертензивних обољења у актуелној трудноћи. Одређивање свих лабораторијских параметара вршено је у Центру за лабораторијску медицину на аутоматизованим анализаторским системима.

*Материјал за истраживање је прикладно одабран, испитиване и контролна група су добро*

*формирани. Све коришћене методе су савремене и погодне за проверу постављених хипотеза.*

### **Резултати**

Труднице у групи са прееклампсијом су имале статистички значајно више вредности серумских концентрација *sFlt-1* у односу на групу са хроничном и гестациском хипертензијом и значајно више у односу на контролну здраву групу трудница. Серумске концентрације *VEGF-A* су значајно ниже у групи трудница са прееклампсијом у односу на здраве труднице контролне групе, док се нивои серумских концентрација *PIGF* статистички значајно разликују између све три групе трудница тако да су најниже вредности уочене у групи са прееклампсијом. Није уочено постојање статистички значајне разлике у нивоима *PAPP-A*, биохемијских параметара (глукозе, *AST*, *ALT*, *GGT* креатинина, уреје, мокраћне киселине), липидских параметара (ук. холестерол, *LDL*, *apo A-I*, *apo B*), параметара инфламаторног (комплетна крвна слика, фибриноген), хемостазног (*D-dimer*, *vWF*-антиген) и електролитског статуса (*Na*, *K*, *Cl*, *P*, *Mg*). Нивои *free βhCG* и *HDL* холестерола су значајно ниже, док су вредности *hsCRP* и триглицерида значајно више у групи трудница са прееклампсијом у односу на групу без хипертензивних поремећаја у трудноћи. Серумске концентрације *sFlt-1* преко 865pg/ml имају сензитивност од 93% и специфичност од 81,5% у предвиђању настанка прееклампсије, док серумске концентрације *PIGF* испод 60 pg/ml сензитивност од 88,4% и специфичност од 79,6% у предвиђању појаве прееклампсије. Серумске концентрације *sFlt-1*, *VEGF-A* и *PIGF* не показују статистички значајну разлику у односу на године живота труднице и броја претходних трудноћа. Серумске концентрације *sFlt-1* и *PIGF* значајно се разликују у односу на телесну тежину новорођенчета, тако да су ниже вредности оба протеина детектоване у групи са новорођенчади са порођајном тежином испод 1500 gr. у односу на телесну масу између 2800-3300 gr. Такође су нађене ниже вредности *sFlt-1* и *PIGF* у групи трудница које су се породиле пре 33. недеље гестације у односу на недељу гестације у тренутку порођаја преко 37. Серумске концентрације *sFlt-1* и *PIGF* се значајно разликују у односу на индекс телесне масе мајке тако да су више вредности *sFlt-1* и ниже вредности *PIGF* нађене у групи трудница са индексом телесне масе испод 25 у односу на групу трудница са индексом телесне масе преко 30 kg/m<sup>2</sup>. Серумске концентрације *sFlt-1* у првом триместру трудноће су значајно повезане са параметрима инфламације (*hsCRP*), вредностима дијастолног крвног притиска и нивоима *free βhCG*. Такође се уочава значајна повезаност концентрације *PIGF* са индексом телесне масе, вредностима систолног крвног притиска и концентрацијом *hsCRP* у првом триместру трудноће.

*Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно и графички. Подељени су у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају резултате истраживања. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода. Може се закључити да су резултати по постављеним задацима јасно приказани, научно значајни и потпуно разумљиви.*

### **Дискусија**

*У дискусији кандидат аргументовано и критички анализира сопствене резултате истраживања и пореди их са подацима из литературе. Добијени резултати јасно су тумачени, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. Литературни подаци су критички одабрани, актуелни и релевантни за извођење правилних закључака.*

### **Закључци**

*Закључци су прецизни, јасно формулисани, приказани прегледно и утемељени на резултатима истраживања.*

### **Литература**

*Литература је дата прегледно, савремено и релевантно. Кандидат је користио литературу која је повезана са предметом истраживања и која са различитих аспеката проучава описану проблематику у дисертацији.*

## 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 часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. **Jakovljevic A**, Bogavac M, Lozanov-Crvenkovic Z, Milosevic-Tosic M, Nikolic A, Mitic G. Early pregnancy angiogenic protein levels and pregnancy related hypertensive disorders. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;In Press. DOI: 10.1080/14767058.2016.1177814. **M23**
2. Bogavac M, **Jakovljevic A**, Stajic Z, Nikolic A, Milosevic-Tosic M, Dejanovic J, Lozanov-Crvenkovic Z. Preeclampsia and level of oxidative stress in the first trimester of pregnancy. Vojnosanit Pregl 2015;in press.**M23**
3. Nikolic A, Cabarkapa V, Novakov Mikic A, **Jakovljevic A**, Stosic Z. Ceruloplasmin and antioxidative enzymes in preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015; In press. DOI:10.3109/14767058.2015.1111333.**M23**
4. **Jakovljevic A**, Bogavac M, Nikolic A, Milosevic Tosic M, Novakovic Z, Stajic Z. The influence of bacterial vaginosis on gestational week of the completion of delivery and biochemical markers of inflammation in the serum, Vojnosanit Pregl 2014;71(10):931-935.**M23**
5. Radmila Žeravica, Zoran Stošić, Branislava Ilinčić, Veljko Crnobrnja, **Ana Jakovljević** and Romana Mijović. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on-effective renal plasma flow in patients with diffuse renal parenchymal diseases and hypertension. Med Pregl 2014; LXVII (3-4): 78-82.**M51**
6. Ilinčić B, Crnobrnja V, Mijović R, Žeravica R, **Jakovljević A**, Kadić V. Polyostotic Paget's disease of bone: diagnostic dilemma in detection of bone metastases from prostate cancer. Med Pregl. 2012;65(7-8):337-40. **M51**
7. **Jakovljevic A**, Bogavac M, Nikolic A, Sudji J, Značaj ranog određivanja mokraćne kiseline, kreatinina i uree u serumu i plodovoj vodi u preeklampsiji, Timocki medicinski glasnik, 2012;37(4):233-238.**M53**

## VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу резултата истраживања изведени су следећи закључци:

- Серумске концентрације антиангиогеног протеина *sFlt-1* се значајно разликују између све три посматране групе трудница, тако да су највише вредности уочене у групи трудница са прееклампсијом у односу на групу са хроничном и гестацијском хипертензијом и групу трудница без хипертензивних поремећаја трудноћи.
- Серумске концентрације проангиогеног протеина *VEGF-A* су значајно ниже у групи трудница са прееклампсијом и хроничном и гестацијском хипертензијом у односу на групу трудница без хипертензивних поремећаја у трудноћи.
- Серумске концентрације проангиогеног протеина *PlGF* се значајно разликују између све три посматране групе трудница, тако да су најниже вредности уочене у групи трудница са прееклампсијом у односу на групу са хроничном и гестацијском хипертензијом и групу трудница без хипертензивних поремећаја трудноћи.
- Серумске концентрације плаценталног протеина *free βhCG* и *HDL* холестерола су значајно ниже, док су вредности *hsCRP* и триглицерида значајно више у групи трудница са прееклампсијом у односу на групу без хипертензивних поремећаја у трудноћи.
- Између трудница са хипертензивним поремећајима у трудноћи и здравих трудница није уочено постојање значајне разлике у вредностима плаценталног протеина *PAPP-A*, биохемијских параметара (глукозе, *AST*, *ALT*, *GGT* креатинина, уреје, мокраћне киселине), липидских параметара (ук.

холестерол, *LDL*, *apo A-I*, *apo B*), параметара инфламаторног (комплетна крвна слика, фибриноген), хемостазног (*D-dimer*, *vWF*-антиген) и електролитског статуса (*Na*, *K*, *Cl*, *P*, *Mg*).

- Серумске концентрације *sFlt-1* и *PlGF* се значајно разликују у односу на гестацијску старост на порођају и телесну масу новорођенчета и ниже су код трудница које су се превремено породиле као и код новорођенчати са мањом порођајном тежином.

- Серумске концентрације *sFlt-1* се значајно разликују у односу телесну дужину и АПГАР скор новорођенчета, тако да су више вредности *sFlt-1* удружене са већом телесном дужином новорођенчета и бољим АПГАР скором.

- Серумске концентрације *sFlt-1*, *VEGF-A* и *PlGF* се не разликују значајно у односу на године живота труднице и броја претходних трудноћа

- Серумске концентрације *sFlt-1* у првом триместру трудноће су значајно повезане са параметрима инфламације (*hsCRP*), вредностима дијастолног крвног притиска и нивоима *free βhCG*.

- Уочава се значајна повезаност концентрације *PlGF* са индексом телесне масе, вредностима систолног крвног притиска и концентрацијом *hsCRP*.

- Значајно више вредности *sFlt-1* и ниже вредности *PlGF* у првом триместру трудноће код трудница са раном прееклампсијом у односу на труднице код којих је прееклампсија дијагностикована након 34. недеље гестације могу да укажу на већи степен ангиогеног дисбаланса и оштећења функције плаценте у раној прееклампсији

- Значајна повезаност серумских концентрација *sFlt-1* са неповољним исходима претходних трудноћа (спонтани побачаји, миссед абортуси, превремени порођаји, застој у развоју плода) као и присуством прееклампсије у породици и претходним трудноћама указује на значајан утицај генетских и имунолошких механизма на појаву поремећаја плаценталне ангиогенезе и плаценталне дисфункције већ у раној трудноћи

- Нивои протеина ангиогенезе *sFlt-1* и *PlGF* у првом триместру трудноће представљају добре предикторе у предвиђању настанка прееклампсије

- Укључивањем серумских протеина ангиогенезе (*sFlt-1* и *PlGF*) у рани дијагностички скрининг високо ризичних трудница за појаву хипертензивних обољења у трудноћи омогућила би се боља стратификација ризика за појаву ових обољења као и примена мера ране превенције и терапије у циљу спречавања настанка обољења, ублажавања тежине клиничке слике код испољеног обољења и смањења броја компликација код мајке и плода

- Значајно више вредности *sFlt-1* у групи трудница са прееклампсијом које су имале бољи исход трудноће (са порођајем после 37. недеље гестације као и новорођенчади са већом порођајном тежином преко 2800 гр.), могу да укажу високе вредности *sFlt-1* у раном првом триместру трудноће могу да имају протективну улогу на раст и развој фетуса, односно да би примена инхибитора *sFlt-1* у првом триместру могла имати лош утицај на исход трудноће.

*Резултати односно закључци истраживања логички проистичу из самих резултата истраживања. Закључци су прецизни, концизни, јасни, одговарају у потпуности на задате циљеве и хипотезе истраживања, научно су значајни и представљају одличну основу за наставак и проширење истраживања у области патофизиологије хипертензивних обољења у трудноћи.*

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

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

*Резултати истраживања су приказани прегледно и целовито уз коришћење потребног броја графикана и табела који су добро креирани, јасни и информативни, те омогућавају боље сагледавање и тумачење добијених резултата. Добијени резултати су јасно тумачени, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. У целини начин приказа и тумачења резултата истраживања заслужују високо позитивну оцену.*

#### **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

	<i>Дисертација је у потпуности написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме кандидата.</i>
2.	Да ли дисертација садржи све битне елементе <i>Дисертација садржи све битне елементе потребне за спровођење овог истраживања, а на основу којих би се рад могао и поновити.</i>
3.	По чему је дисертација оригиналан допринос науци <i>На основу приложених резултата дисертације добија се увид у сложеност патофизиолошких механизма настанка хипертензивних обољења у трудноћи са посебним значајем одређивања лабораторијских параметара: протеина ангиогенезе, који већ у првом триместру трудноће показују значајно различите вредности између група трудница са хипертензијом и здравих трудница. Значај оваквих резултата је у сагледавању могућности да се одабрани лабораторијски параметри инкорпорирају у рани дијагностички скрининг високо ризичних трудница како би се ризичне трудноће на време препознале и како би се увеле мере превенције и терапије пре него што дође до појаве тешких компликација.</i>
4.	Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања <i>Дисертација нема недостатака који би могли утицати на резултате истраживања.</i>
<b>X</b>	<b>ПРЕДЛОГ:</b>
	На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже: - да се докторска дисертација „Прогностички значај лабораторијских показатеља утероплаценталне циркулације код трудница са хипертензијом и прееклампсијом “ прихвати, а кандидату асист. др Ани Јаковљевић одобри одбрана.

датум: 16.06.2016.

Проф. Др Жељко Миковић

Доц. Др Велибор Чабаркапа

Доц. Др Биљана Вучковић

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ  
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА 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.

**ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА**

**(два извештаја са оригиналним потписима)**

**КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ**

**У PDF формату на ЦД-у**

**НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату**