

**НАЗИВ ФАКУЛТЕТА    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 именовео комисију</p> <p style="padding-left: 40px;">Наставно-Научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду</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 style="padding-left: 40px;">1.    <b>Проф. др Нада Вучковић</b>, редовни професор, ужа научна област патолошка анатомија, изабрана у звање 2004, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду.</p> <p style="padding-left: 40px;">2.    <b>Проф. др Душан Лалошевић</b>, редовни професор, ужа научна област хистологија и ембриологија, изабран у звање 2010, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду.</p> <p style="padding-left: 40px;">3.    <b>Проф. др Милица Матавуљ</b>, редовни професор, ужа научна област хистологија и ембриологија, изабрана у звање 1999, Природно математички факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду.</p>
<b>II    ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: <b>Александра, Милан, Фејса Леваков</b></p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 27.09.1970, Нови Сад, Република Србија.</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p style="padding-left: 40px;">Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, доктор медицине</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија</p> <p style="padding-left: 40px;">2007/08, смер Клиничка медицина, Медицински факултет у Новом Саду</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: /</p>

6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /
<p><b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Експресија естрогеног рецептора <math>\beta</math></b> <b>у преканцерозним лезијама и аденокарциному простате</b></p>
<p><b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b> Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.</p>
<p>Докторска дисертација кандидата је написана систематично, јасним и разумљивим стилем на 147 страница. Садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у 8 поглавља: увод; циљ; хипотеза; материјал и методе; резултати; дискусија; закључци; и литература. Дисертација садржи 41 слику, 15 графикона и 26 табела. Литература са 101 домаћих и страних библиографских јединица у складу је са важећим правилима за цитирање.</p>
<p><b>V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p> <p>1. <b>Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и у складу са садржајем рада.</b></p> <p>2. <b>Увод докторске дисертације</b> пружа основне податке о грађи у улози естрогених рецептора. Аутор се затим осврће на развој и хистологију простате, као и на етиопатогенезу патолошких промена у простати, и наводи карактеристике и критеријуме за одређивање истих. Дат је приказ утицаја естрогених рецептора у морфологији настанка диспластичних и малигнух промена овог жлездано-мишићног органа. Концизно је објашњена улога имунохистохемијских метода бојења у савременој дијагностици патологије простате. Посебно се издвајају актуелни диференцијално дијагностички критеријуми у анализирању малигнух од премалигнух лезија са освртом на бенигну хиперплазију простате.</p> <p><b>Увод је написан јасно, систематично и пружа свеобухватан увид у истраживану проблематику.</b></p> <p>3. <b>Циљ истраживања</b> је да покаже, локализује и окарактерише експресију (процент позитивности) естрогеног рецептора <math>\beta</math> у простатама са очуваном грађом, односно бенигну хиперплазијом, у преканцерозним променама (LGPIN и HGPIN) и аденокарциному простате са различитим Gleason scorom, као и да укаже на физиологију која је посредована овим рецептором. Посматрани су различити одељци ћелија унутар сваке од ових промена: стромалне, базалне и секреторне ћелије. Процент позитивних ћелија је затим посматран у односу према Gleason score и према вредностима PSA.</p>

**Циљеви рада су јасно изложени, прецизно формулисани и омогућавају доношење конкретних закључака.**

4. **Материјал и методе** одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада у медицини. Целокупно истраживање је одобрено од стране Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. У овом поглављу су јасно и прецизно описани материјал и методе коришћени у раду. Поставка методологије је таква да се истраживање може поновити. Коришћене методе су адекватне, прихваћене и вредноване у широј научној заједници. Изабране методе одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање конкретних и квалитетних научних резултата. Примењене методе статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене истраживачком задатку.

**Коришћени материјал и методе за испитивање су савремени и у складу са постављеним циљевима и задацима.**

5. **Резултати испитивања** су подељени у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају претходно текстуално објашњене елементе у уводу рада. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода.

Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани и обухватају: анализу старости испитаника, процену вредности Gleason score, одређивање дужине биоптичког исечка, процену вредности PSA, као и дистрибуцију промена у простатама. Добијене оцене позитивности ћелија и то: стромалних, базалних и секреторних су поређене у односу на вредности Gleason score, као и вредности PSA. Обзиром на специфичност унутар групе са Gleason score 7, урађена је засебна анализа исте.

Наведени резултати приказани су табеларно и графички. Резултати хистолошких испитивања обухватили су прво квалитативну, а затим и семиквантитативну анализу имунохистохемијског бојења којим је испитивана експресија (процент позитивности) естрогеног рецептора  $\beta$ .

Резултати испитивања су пропраћени микрофотографијама хистолошких препарата високог квалитета, као и табеларно и графички.

**Резултати произилазе из примењене методологије. Приказани су прегледно, разумљиво и на начин примерен типу података.**

6. **Дискусија** је свеобухватна, јасно написана и подељена на мање целине у складу са дискутовањем конкретне теме истраживања. Кандидат аргументовано и критички анализира резултате истраживања и компарира их са релевантним наводима из литературе. Литературни подаци су адекватно одабрани, актуелни и релевантни за извођење валидних закључака

из проучаване проблематике. Коментари и тумачења резултата су логични.

**Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена, те указује на завидно познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу.**

7. **Закључци** су концизно представљени, јасни и прецизни. У потпуности су у складу са циљевима испитивања и правилно су изведени из добијених резултата.

**Закључци су логично изведени из резултата истраживања, прегледно изнети и произилазе из добро постављених циљева и примењене адекватне методологије.**

8. **Литература – Коришћена литература је обимна, савремена и правилно одабрана према захтевима теме која се разматра.**

**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**

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.

#### **M23**

1. Fejsa Levakov A, Mocko Kaćanski M, Vučković N, Živojinov M, Amidžić J, Ilić Sabo J. The expression and localization of estrogen receptor beta in hyperplastic and neoplastic prostate lesions. *Vojnosanit Pregl* 2015;72(10):906-13.
2. Andrejić B, Božanić S, Šolajić N, Djolai M, Levakov A. Xanthomas of the stomach: a report of two cases. *Bosn J Basic Med Sci* 2012; 12 (2):127-9.
3. Andrejic B, Vuckovic N, Levakov A, Zivojinov M. Extraocular sebaceous carcinoma. *HealthMED* 2012; 6:1351-5.

#### **M51**

1. Djolai M, Bošković T, Levakov A, Mocko – Kaćanski M, Andrejić B, Trivunić S. Patohistološke promene kod fetusa s mukoviscidozom. *Med Pregl*, 2012;65(1-2):65-7.
2. Levakov A, Vučković N, Djolai M, Mocko-Kaćanski M, Božanić S. Age-related skin changes. *Starosne promene na koži. Med Pregl*, 2012; LXV (5-6): 191-5.

3. Mocko-Kačanski M, Levakov A, Djolai M, Božanić S, Amidžić J. Morfološke i imunohistohemijske karakteristike strumalnog karcinoida jajnika. Med Pregl, 2012; LXV (3-4): 102-5.
4. Mirković S, Tadić A, Đurđević Mirković T, Levakov A. Comparative analysis of accuracy of diagnosis of chronic periapical lesions made by clinical and histopathological examination. Med Pregl, 2012; LXV (7-8): 277-80.

### **M53**

1. Gajić B, Roš T, Arapović A, Vučković N, Fejsa Levakov A. Multiple Reticulohistiocytomas in an 88-year-old Man: a Case Report. Serb Journal of Dermatol and Venerol 2013; 5(2):87-94.

## **VII ZAKЉUČCI OДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

На основу добијених резултата истраживања формулисани су јасни закључци саопштени у 8 тачака, редоследом који одговара постављеним циљевима:

1. У свим испитиваним групама, без обзира на ћелијски одељак је регистрована позитивност на ERβ.
2. Базалне ћелије су у свим експерименталним групама показале позитивност која је била мања у односу на контролну групу и у обрнутој је корелацији са степеном диферентованости туморског ткива и дисплазијом ћелија.
3. Секреторне ћелије су у свим експерименталним групама показале позитивност која је била статистички мања у односу на контролну групу, при чему је највећа експресија констатована код лоше диферентованих тумора и премалигних лезија.
4. Процент обојености стромалних ћелија на ERβ регистрован је у свим експерименталним групама, при чему је највећи проценат обојености забележен у средње и лоше диферентованим туморима.
5. Биоптички узорци контролне групе су имали највећи проценат обојености свих испитиваних ћелијских одељака у поређењу са експерименталним групама. Са појавом премалигних и малигних лезија проценат обојености појединих ћелијских одељака је био мањи у експерименталним групама.
6. У испитиваним групама са средње и лоше диферентованим туморским ткивом проценат обојености ћелија на ERβ расте са порастом Gleason score, и значајно је већи у односу на премалигне лезије и добро диферентоване туморе.
7. Са порастом PSA проценат обојености секреторних ћелија на ERβ у туморском ткиву опада. У секреторним ћелијама лоше диферентованих тумора негативних на ERβ запажају се и највеће вредности PSA, док су најниже просечне вредности PSA биле у групи добро диферентованих тумора. Стромалне и базалне ћелије не

показују повезаност са процентом обојености ERβ.

8. По нашем истраживању укупна ћелијска експресија (процент обојености) ERβ представља сложен и понекад могуће парадоксалан налаз, на основу чега примарни аденокарцином простате задржава експресију овог рецептора, али ипак значајно нижу у поређењу са бенигним епителом и премалигним лезијама.

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

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

Кандидат је показао систематичан научно-истраживачки приступ у приказу резултата добијених истраживањем. Резултати истраживања у односу на постављене циљеве су приказани систематично, детаљно су обрађени и критички продискутовани. Висок квалитет фотографија хистолошких препарата, графички прикази и табеле доприносе прегледности резултата. Подаци добијени у току истраживања су обрађени и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова.

**Изабрани начин приказа резултата истраживања, као и целокупно тумачење резултата начињеног истраживања су примерени, добро одабрани, као и прегледно и разложно предочени, те их Комисија 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

**Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.**

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

**Докторска дисертација садржи све битне елементе научно-истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити.**

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Дисертација даје оригиналан научни допринос у области патохистологије простате. До сада није коришћен ERβ у дијагностиковању патолошких промена простате, а његова примена је описана у савременој светској пракси. Ни једна савремена студија у нашем окружењу није обухватала хистохемијску анализу овог рецептора. Такође, чињеница да је овај рецептор различито присутан у зависности од степена карциногенезе епитела у простати, објективизује и јасно

<p>говори о потенцијалима ове дијагностичке методе. Актуелност теме потврђују бројне студије спроведене у свету у последњих неколико година, са циљем испитивања и примене не само овог имунохистохемијског маркера, већ и многих других. Савремена истраживања овог типа стреме откривању алгорита који би недвосмислено указао на иницијалну промену и развој диспластичних, односно малигних промена у самој ћелији. Иако нису још увек у потпуности јасни, механизми настанка аденокарцинома простате, утицај естрогена и андрогена преко својих рецептора је централно поље истраживања на коме се темељи будућност савремене терапије ове болести. Имунохистохемијска анализа је употпунила хистолошку дијагнозу, а семиквантитативна анализа дала је опипљиве и конкретне податке о присутности ER<math>\beta</math> у лезијама простате. Добијени квантификовани подаци засигурно представљају полазну основу за даља истраживања и од изузетне су важности за поређење ефеката различитих дијагностичких и терапијских метода.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p><b>Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.</b></p>
<p><b>Х ПРЕДЛОГ:</b></p>
<p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p>
<p>На основу позитивних вредновања појединих делова, као и укупне позитивне оцене докторске дисертације, <b>Комисија за оцену докторске дисертације, предлаже да се докторска дисертација кандидата асист. др Александре Фејса Леваков, под насловом „Експресија естрогеног рецептора <math>\beta</math> у преканцерозним лезијама и аденокарциному простате“ прихвати, и да се покрене поступак за јавну одбрану.</b></p>

датум: 28. 01. 2016.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

---

Проф. др Нада Вучковић, редовни професор  
Медицинског факултета у Новом Саду,  
Универзитета у Новом Саду

---

Проф. др Душан Лалошевић, редовни професор  
Медицинског факултета у Новом Саду,  
Универзитета у Новом Саду

---

Проф. др Милица Матавуљ, редовни професор  
Природноматематичког факултета у Новом Саду,  
Универзитета у Новом Саду