

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовao комисију: 23.03.2021. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Проф. др Надица Ковачевић	ванредни професор	Инфектологија, изабрана у звање 29.12.2017. године
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински Факултет Универзитета у Новом Саду, Клиника за Инфективне болести, Клинички центар Војводине		Председник комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Проф. др Маја Ружић	Ванредни професор	инфектологија, изабрана у звање 06.02.2021. године
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински Факултет Универзитета у Новом Саду, Клиника за Инфективне болести, Клинички центар Војводине		Члан комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Доц. др Ивана Милошевић	Доцент	Инфектологија, изабрана у звање 20.10.2020. године
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински Факултет Универзитета у Београду, Клиника за Инфективне и Тропске болести “ проф. др Коста Годоровић“, Клинички центар Србије		Члан комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Мариa, Карољ, Пете		
2. Датум рођења, општина, држава: 29.03.1986. године, Нови Сад, Р. Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоa студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Општа медицина, Доктор медицине		

4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2015. Докторске академске студије- Клиничка истраживања

III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ: Улога квантитативног *HBsAg* у дијагностици и терапији хроничне хепатитис Б вирусне инфекције

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.

Докторска дисертација кандидаткиње Марије Пете је написана систематично, јасним и разумљивим стилем на 115 страница. Садржи све делове научног рада у осам поглавља (Увод, Циљеви, Хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература). У дисертацији је приказано 3 слике, 10 табела и 10 графикона. Литература са 145 референци у складу је са важећим правилима за цитирање. На почетку докторске дисертације дата је кључна документација са изводом на српском и енглеском језику, а на крају План третмана података.

VI ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан, и указује на садржај истраживања.

Комисија сматра да је наслов докторске дисертације јасно и прецизно формулисан, разумљив и у складу са темом и садржајем докторске дисертације.

У поглављу **Увод** описана је проблематика и потреба за испитивањем. Указано је на уочени проблем и на детаље који још нису разјашњени. У уводном делу описана је епидемиологија, етиологија, патогенеза, клиничка слика, дијагностика и терапија хроничне ХБВ инфекције. Детаљно је дата теоретска основа за истраживање, са прегледом значаја *qHBsAg* као дијагностичког и терапијског маркера код пацијената оболелих од хроничне ХБВ инфекције.

Комисија сматра да је увод написан систематично, уз употребу актуелне литературе која је омогућила свеобухватно и савремено сагледавање 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 поглављу **Циљеви и хипотезе** истраживања су адекватно формулисани, јасни и свеобухватни, заснивају се на досадашњим искуствима и научним публикацијама које су се бавиле испитивањем значаја *qHBsAg* код оболелих од хроничне ХБВ инфекције.

Циљеви истраживања:

1. Одредити граничну вредност *qHBsAg* код нелечених пацијента са активном или инактивном формом хроничне хепатитис Б вирусне инфекције
2. Испитати ниво *qHBsAg* код *HBeAg* позитивних и *HBeAg* негативних пацијената код нелечених пацијената
3. Испитати корелацију између *qHBsAg* и *PCR HBV DNK* код нелечених пацијената
4. Испитати вредности *qHBsAg* и *PCR HBV DNK* у току антивирусне терапије аналозима нуклеоз(т)ида

Хипотезе истраживања:

1. Пацијенти са инактивним хепатитисом имају ниже вредности *qHBsAg* (испод граничне вредности) од пацијената са активним хепатитисом Б
2. Ниво *qHBsAg* је већи код *HBeAg* позитивних, него код *HBeAg* негативних пацијената
3. Ниво *qHBsAg* је високо сензитивна метода и корелира са *HBV DNK* виремијом код нелечених пацијената
4. Вредност *qHBsAg* корелира са виремијом *HBV DNK* у току антивирусне терапије аналозима нуклеоз(т)ида

Хипотезе су јасно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања, логичне и засноване на добро аргументованим основама. 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.

Поглавље **Материјал и методе** садрже детаљан опис начина прикупљања података. У истраживање је укључено 238 пацијената Одсека хепатитиса и обољења хепатобилијарног тракта, Клинике за инфективне болести, Клиничког центра Војводине са дијагнозом хроничне хепатитис Б вирусне инфекције. Јасно је формулисана подела група, описани су критеријуми за укључивање и искључивање испитаника из истраживања, затим лабораторијске анализе које су рађене, као и методе узорковања и одређивања *qHBsAg*. Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Војводине и Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду.

Статистичка анализа података је извршена коришћењем статистичког програма *SPSS v 20.0*. Категоријалне варијабле приказане су у форми апсолутних и релативних вредности – $n(\%)$. Резултати континуираних варијабли приказани су као аритметичка средина и стандардна девијација, или медијана и интерквартилни распон, у зависности од дистрибуције. За процену нормалности расподеле коришћени су *Shapiro-Walk* и *Kolmogorov-Smirnov* тест, у зависности од броја болесника у посматраној подгрупи. С обзиром на то да је за већину варијабли расподела значајно одступала од нормалне, у даљој анализи коришћен је непараметријски приступ. Поређење категоријалних варијабли између две групе испитаника вршено је χ^2 тестом, док су разлике у вредностима континуираних варијабли између две групе испитаника поређене *Mann-Whitney U* тестом. Са циљем проналаска граничне (*cut off*) вредности испитиваног параметра на основу које би се могла одредити припадност посматраним групама испитаника конструисане су *ROC* криве, израчунате површине испод *ROC* крива (*area under the curve*), те одређена гранична вредност која одговара најбољем односу сензитивности и специфичности. Корелације између посматраних варијабли испитиване су Спирмановом корелацијом ранга. Статистички значајним сматране су вредности $p < 0,05$.

Комисија сматра да су примењене методе истраживања описане јасно и детаљно чиме се у потпуности омогућава поновљивост експеримента. Изабране методе статистичке обраде података су адекватне и примерене истраживачком задатку. Комисија сматра да је избор коришћених метода испитивања адекватан што обезбеђује добијање у потпуности поузданих резултата у складу са постављеним циљевима дисертације.

У поглављу **Резултати** описани су најважнији резултати проистекли у оквиру сваког појединачног циља истраживања. Резултати испитивања су због прегледности и разумљивости подељени у више целина. Приказани су уверљиво,

прегледно и концизно у виду табела и графика. Сви прикази праћени су јасним пратећим текстуалним тумачењима. Резултати произлазе из примењених метода уз коришћење адекватних статистичких метода.

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

У поглављу **Дискусија**, дато је појашњење добијених резултата испитивања као и поређење са савременим, актуелним и релевантним резултатима других истраживања. Дискусија је написана јасно, кандидаткиња аргументовано и критички анализира резултате истраживања упоређујући их са релевантним наводима из 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 и дискусије изведени су јасни и концизни, научно засновани и поуздани закључци.

Комисија сматра да закључци произлазе из постављених циљева, примењених метода и резултата истраживања.

Поглавље **Литература** садржи списак 145 литературних навода цитираних по Ванкуверским правилима на адекватан начин. Избор референци је актуелан и примерен предмету истраживања 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:

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

1. Preveden T, Ružić M, **Pete M**. The influence of hepatic steatosis on the succes of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Vojnosanit Pregl* 2017;74(4):317-22 (M23)
2. Preveden T, Ružić M, Kovačević N, **Pete M**, Fabri. The occurrence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C - the experience of the Clinical Center of Vojvodina. *Vojnosanit Pregl* 2018;75(11):1070-75 (M23)

3. Ružić M, Fabri M, Preveden T, Bačulov K, **Pete M**, Stojšin A. Autoimmune manifestation of hepatitis C virus infection as a risk for late virological relapse after pegylated interferon and ribavirin therapy. *Vojnosanit Pregl* 2018;75(12):1233-36 (**M23**)
4. Preveden T, Vereš B, Ružić M, **Pete M**, Lizza F, Pellicano R, Abenavoli L. Noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus patients compared to liver biopsy: the experience of tertiary level hospital in Serbia. *Minerva Med.* 2020;111(3):197-202
5. Preveden T, Ruzic M, Lendak D, **Pete M**, Abenavoli L, Brkic S. Chronic Hepatitis C and Alcohol Abuse: The Single Center Experience of Novi Sad - Serbia. *Rev Recent Clin Trials.* 2016;11(3):208-12 (**M52**)
6. Kovačević N, Doder R, Preveden T, **Pete M**. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection among patients in the Clinical Centre of Vojvodina, Serbia: a retrospective clinical trial. *Vojnosanit Pregl* 2019;76(4):392-97 (**M23**)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

На основу резултата спроведеног истраживања у оквиру докторске дисертације добијени су следећи закључци:

1. Да је ниво *qHBsAg* статистички значајно нижи код пацијената са инактивном формом хроничне ХБВ инфекције
2. Вредности *qHBsAg* изнад 800 IU/ml, са сензитивношћу од 60% и специфичношћу од 70% указују на активну форму хроничне ХБВ инфекције
3. Утврђено је да ниво *qHBsAg* показује статистички значајно више вредности у групи *HBeAg* позитивних, него у групи *HBeAg* негативних пацијената који нису на антивирусној терапији НА
4. Ниво *qHBsAg* статистички значајно позитивно корелира са виремијом *HBV DNK*, корелацијом високог интензитета у групи наивних пацијената
5. Ниво *qHBsAg* статистички значајно позитивно корелира са виремијом *HBV DNK*, корелацијом умереног интензитета и у групи пацијената на антивирусној терапији НА
6. Утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у вредностима *qHBsAg*, аминотрансфераза и виремије *HBV DNK* између два антивирусна лека
7. Утврђено је да су средње вредности *qHBsAg* и виремије *HBV DNK* више у групи *HBeAg* позитивних, него у групи *HBeAg* негативних пацијената, иако ова разлика није досегла статистичку значајност код пацијената лечених НА

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:

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

Кандидаткиња Марија Пете показала је систематичан научно-истраживачки приступ анализи великог броја добијених резултата. Резултати истраживања су у складу са постављеним циљевима, приказани су логичним редоследом и продискутовани критички, на адекватан начин. Графички прикази и табеле доприносе прегледности и ситематичности резултата. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова. Добијени резултати су јасно тумачени на основу најновијих литературних података, на прикладан начин анализирани и логички повезани са доступном литературом. Закључци су адекватни, научно оправдани и логично произилазе из добијених резултата рада.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања.

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 предложеним истраживањима и образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Докторска дисертација садржи све неопходне елементе научно истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити. Дисертација је написана концизно, разумљиво и резултат је самосталних истраживачких напора кандидаткиње.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Докторска дисертација даје оригиналан научни допринос имплементацијом значаја *qHBsAg* у дијагностичким и терапијским протоколима хроничне ХБВ инфекције. Метода одређивања *qHBsAg* је једноставна за извођење и фармакоекономски исплатива. Увођењем *qHBsAg* у рутинску праксу вођења пацијената у КЦВ очекује се боље дефинисање неопходности увођења антивирусне терапије, предвиђања развоја резистенције на примену антивирусног лека-ламивудина, релапса код пацијената код којих се прекине антивирусна терапија и губитка *HBsAg*.

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

Комисија сматра да докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања

X ПРЕДЛОГ:

Докторска дисертација кандидата Марије Пете написана је јасно и прегледно. Велики број литературних навода не оптерећује текст, већ појашњава и наводи ка циљевима истраживања у уводу, док помаже објашњењу резултата у дискусији. Хомогеност текста показује да кандидат добро познаје проблематику, као и способност кандидата да на оптималан начин користи расположиве литературне ресурсе што је од изузетног значаја.

На основу укупне позитивне оцене докторске дисертације, Комисија за оцену докторске дисертације предлаже наставно-научном већу Медицинског факултета и сенату Универзитета у Новом Саду да се докторска дисертација кандидаткиње Марије Пете под називом „Улога квантитативног *HBsAg* у дијагностици и терапији хроничне хепатитис Б вирусне инфекције“ прихвати, а кандидаткињи омогући

спровођење поступка јавне одбране.

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, 20.05.2021. године

а. Проф. др Надица Ковачевић-председник

б. Проф. др Маја Ружић-члан

с. Доц. др Ивана Милошевић-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.