

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовано комисију: 10.10.2023. 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. Ђурчић Александар	редовни професор	Гинекологија и акушерство 23.08.2017.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		председник комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Мандић Аљоша	редовни професор	Гинекологија и акушерство 7.10.2021.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		члан комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Чанчар Владимир	доцент	Гинекологија и акушерство септембар 2019.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Фоча Универзитета у Источном Сарајеву		Члан комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Бранислава (Драган) Батуран		
2. Датум рођења, општина, држава: 27.01.1987. Нови Кнежевац, Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: - Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, интегрисане академске студије медицине, доктор медицине - Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, специјалистичке студије, специјалиста гинекологије и акушерства		
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2013. године, докторске академске студије–клиничка медицина		

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Дијагностички значај цитологије, колпоскопије, ХПВ теста и једно-карбонских метаболичких параметара у неинвазивној дијагностици цервикалних интраепителијалних неоплазија

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација, јасно и систематично написана, обухвата 164 странице и садржи неопходне елементе научног рада. Дисертација је организована у 9 поглавља. У дисертацији је представљено 39 табела, 15 графикана, 3 слике и 5 прилога. На почетку докторске дисертације наведена је кључна документација са изводом на српском и енглеском језику, а на крају дисертације приказан је план третмана података.

1. Увод – написан на 34 стране, укључујући 1 графикон, 2 слике и једну табелу
2. Циљеви и хипотезе истраживања (1 страница) – приказани циљеви су постављени на основу података приказаних у уводном поглављу, а из наведених циљева проистичу и радне хипотезе.
3. Материјал и методе истраживања (12 страница) – у овом поглављу је детаљан опис начина избора и конструкције узорка. Представљене су методе и протокол истраживања, као методе и статистичке обраде података. Поглавље укључује 3 табеле.
4. Резултати (44 странице) – резултати су приказани систематично уз текстуални опис, укључујући 35 табела, 14 графикана и једну слику.
5. Дискусија (22 странице) – написана је детаљна дискусија добијених резултата и поређење са релевантним публикованим студијама.
6. Закључак (2 странице) – изведени на основу добијених резултата дисертације.
7. Прилог (10 страница) – приказани су коришћени формулари информације за пацијенте, изјава о информисаном пристанку и додатне статистичке табеле
8. Скраћенице (3 странице) – приказана је листа скраћеница које су коришћене у дисертацији.
9. Литература (29 страница) - Референце (укупно 338 навода) су наведене у складу са Ванкуверским цитатним стилем

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. **Наслов** докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и у складу са изнетим садржајем истраживања.

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

2. **Увод** је написан јасно и пре свега систематично, те адекватно даје преглед постојећих ставова релевантних за тему дисертације. Направљен је осврт на епидемиологију, етиологију и дијагностичке методе у детекцији цервикалних интраепителијалних лезија. Кроз наредне целине посебан акценат је дат на третман ЦИН промена и ефекте лечења на будућу репродуктивну функцију. Обзиром да савремена клиничка пракса тежи све већој индивидуализацији у приступу пацијента и прилагођавању лечења, у последњем поглављу су представљени параметри једнокарбонског метаболизма (витамин Б9, витамин Б12 и хомоцистеин) који могу модулирати експресију ХПВ инфекције и самим тим третман ЦИН промена.

Комисија сматра да увод пружа свеобухватан и савремен преглед проблематике којом се истраживање бави. Дефинисано је подручје истраживања и прецизно су објашњене потребе за истраживањем.

3. **Циљеви истраживања** произилазе из анализе најновијих ставова у публикацијама на тему ЦИН промена, те идентификованих научних и клиничких дилема, које захтевају прецизна и јасно формулисана питања и одговоре.

Дефинисани су следећи циљеви истраживања:

I **Проценити** степен тежине ЦИН промена на основу добијених вредности неинвазивних

дијагностичких тестова (цитологија, ХПВ тест, колпоскопија, једнокарбонски метаболички параметри)

II Утврдити дијагностички значај појединачног одређивања и комбиноване примене дијагностичких тестова (цитологије, ХПВ теста, колпоскопије и једнокарбонских метаболичких параметара) у дијагностици ЦИН-а и одабир оптималних дијагностичких критеријума на основу којих се статистички поуздано може проценити присуство преканцерозних промена ниског степена (ЦИН1 и ЦИН 2 мале површине) склоне регресији које не захтевају примену допунских инвазивних дијагностичко-терапијских поступака.

Радне хипотезе биле су:

1. Комбинованом применом неинвазивних дијагностичких тестова (цитологије, ХПВ типизације, колпоскопије и једнокарбонских метаболичких параметара) могуће је прецизно дијагностиковати степен тежине промене на грлићу материце
2. На основу дијагностичких критеријума добијених комбиновањем неинвазивних тестова могуће је издвојити групу пацијенткиња са ЦИН1 и ЦИН2 променама мале површине које не захтевају примену инвазивних дијагностичких поступака (биопсије, киретаже, луп ексцизије, конизације) већ само контролу и даље праћење тока болести који је склон регресији и повлачењу

Комисија сматра да су циљеви истраживања и радне хипотезе логично и јасно формулисани. Циљеви истраживања су јасно дефинисани, а постављене хипотезе су адекватне у односу на циљеве истраживања те су на тај начин у потпуности усклађени са формулацијама наведеним у пријави докторске дисертације.

4. Материјал и методе – у овом поглављу су јасно и прецизно описани материјал и методе који су коришћени у раду. Дефинисан је начин избора и величина узорка истраживања, као и критеријуми за укључивање и искључивање испитаница у студију. Детаљно је описан ток истраживања, а методе рада су јасно формулисане и у складу са принципима научноистраживачког рада у медицини. Коришћене методе су примерене врсти студије, прихваћене и коришћене у широј научној заједници. Спровођење истраживања је одобрено одлуком Етичке комисије Клиничког Центра Војводине, као и Комисије за етичност клиничких испитивања Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. 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.

5. Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и концизно приказани табеларно и графички. Сви прикази праћени су јасним пратећим текстуалним тумачењима. Резултати произлазе из примењених метода уз коришћење адекватних статистичких метода. Добијени резултати у оквиру ове дисертације дају оригиналан допринос науци, значајни су и разумљиви.

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

6. Дискусија дисертације појашњава добијене резултате спроведеног истраживања, 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. Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена, јасно и прецизно написана, а коментари и тумачења добијених резултата су логични и прихватљиви.

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.

7. На основу добијених резултата и дискусије изведени су јасни и концизни, научно засновани и поуздани **закључци**. Закључци дисертације су јасно формулисани, прецизни и прегледно приказани.

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

8. **Литература** - коришћена литература је обимна, актуелна и релевантна у односу на тему која се разматра, а библиографске јединице су цитиране Ванкуверским цитатним стилем на прописан начин.

Комисија сматра да су литературни наводи актуелни и адекватно одабрани за приказ истраживане проблематике, као и за поређење са добијеним резултатима истраживања.

На основу вредновања појединачних делова докторске 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. Pantelić M, **Baturan B**, Stojić M, Mladenović-Segedi Lj, Panjković M, Krsman A. Vulvar cancer in young woman—case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2023;1-4. (M23)
2. Pantelić M, Stojić MS, Petrović Đ, Mladenović-Segedi Lj, **Baturan B**, Tesić I, Golijan B. Necrotizing fasciitis after total abdominal hysterectomy: A case report. *Medicine*. 2023;102(31), e34451. (M22)
3. Sekulic S, Stilinovic N, **Baturan B**, Krsman A, Tesic I, Vejinovic A et al. Corrected evaluation of the breech presentation outcome based on etiology of this presentation in congenitally malformed uterus. *Front Med*. 2023; 10:1160229. (M22)
4. Krsman A, Grujić Z, Čapko D, Dragutinović D, **Baturan, B**, Nikolić A et al. Ultrasound assessment of cervical status compared to the Bishop score-predicting the success of labor induction using a machine learning-based mode. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(13):6332-6342. (M22)
5. Krsman A, Stajić D, **Baturan B**, Stanković M, Kupusinac A, Kadić U, Pantelić M et al. Correlation between increased maternal body mass index and pregnancy complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023. (M22)
6. Krsman A, **Baturan B**, Vlahović D, Grujić Z, Petrović Đ, Radovanović B. Mature ovarian teratoma-associated encephalitis. *Srps Arhiv za Celok Lekar* 2022; 150(3-4):224-7. (M23)
7. Stajić D, Ilić, Dj, Vuković J, **Baturan B**, Ilić A, Milovančev, A. The effect of continuous positive airway pressure treatment on hypertensive disorder in pregnant women with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2022; 26(1):297-305 (M23)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

На основу добијених резултата истраживања, формулисани су јасни закључци који дају одговоре на постављене циљеве и хипотезе:

1. Папа брис и хрХПВ тест показали су подједнаку сензитивност и специфичност у детекцији ЦИН2+ промена, те се равноправно могу користити као дијагностички тестови у детекцији преинвазивних промена на грлићу материце.
2. Колпоскопија има највећу ППВ, те уколико се региструју високо суспектне промене може да се посумњана на најтеже ЦИН3 промене.
3. Најниже вредности витамина Б9 забележене су у групи са променама високог градуса (ЦИН3).
4. Ниво витамина Б12 није се показао као параметар релевантан за диференцирање ПХ промена, с обзиром на то да вредности не корелирају са тежином ЦИН промена. Највише вредности овог витамина забележене су у контролној групи, што може указивати на његов заштитни ефекат.
5. Вредности хомоцистеина су у позитивној корелацији са ПХ променама. Више вредности кореспондирају са високо суспектним ПХ променама, док ниске највероватније упућују на одсуство промена.
6. Cut-off вредности витамина $B9 \leq 19.5 \text{ nmol/L}$ и хомоцистеина $\geq 9.35 \mu\text{mol/l}$ показују 4x већу шансу за ЦИН2+ промене. Ове вредности могу послужити као параметри у одлучивању евентуалне суплементације фолатима и витамином Б12 у клиничкој пракси.
7. Добијени предиктивни модел може бити од помоћи клиничарима приликом доношења индивидуализоване одлуке о третману ЦИН промена, посебно код младих пацијенткиња које још нису оствариле потомство.
8. За потврду тачности класификационог скорa, као показатеља које пацијенткиње би било оправдано пратити потребно је спровести студију праћења.

Комисија сматра да су формулисани закључци логично изведени из добијених резултата и јасно одражавају значај и научни допринос спроведеног истраживања. Закључци добијени у овој дисертацији имају примену у даљем научном и стручном раду и представљају смернице за будућа истраживања у области којом се дисертација бави.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

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

Кандидаткиња Бранислава Батуран је у целости обавила истраживања која су била предвиђена планом у пријави ове дисертације. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова. Мишљење Комисије је да су резултати истраживања у оквиру докторске дисертације систематично, јасно и прикладно приказани и интерпретирани. Тумачење резултата се заснива на савременим и доступним научним сазнањима, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењује позитивно. Закључци су адекватни, научно оправдани и логично произилазе из добијених резултата рада, што указује да кандидаткиња добро познаје тематику дисертације.

Тестирањем на плагијаризам помоћу програмског пакета iThenticate (<https://www.ithenticate.com>), утврђен је проценат преклапања од 6%. Увидом у извештај о тестирању на плагијаризам Комисија констатује да је кандидат адекватно цитирао коришћену литературу.

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 добијени резултати истраживања адекватно интерпретирани, научно оправдани и применљиви.

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?

Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Дисертација садржи све неопходне елементе оригиналног научног рада, на основу којих би се истраживање могло поновити и који су неопходни за разумевање проблематике обрађене у самом раду. Дисертација је написана концизно, разумљиво и резултат је самосталних истраживачких напора кандидаткиње.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Докторска дисертација по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља оригинални допринос науци. Резултати овог истраживања омогућују даља истраживања у области гинеколошке онкологије, јер обједињују и анализирају дијагностичку значајност и тачност неинвазивних тестова (Папа брис, ХПВ тест, колпоскопија) и параметара једнокарбонског метаболизма у откривању ЦИН промена. Постигнута је објективна процена неинвазивних дијагностичких тестова, јер је присуство или одсуство болести потврђено патохистолошким прегледом. Додатна значајност ове дисертације је што је процењена природа односа вредности фолата, вит Б12 и хомоцистеина са комбинованим ризиком од ЦИН2+ промена, узимајући у обзир ХПВ инфекцију. Израчунате вероватноће ЦИН2+промене након одређеног дијагностичког теста пружају клиничару и пацијенткињама могућност да се информишу о ризику. Такође је формиран класификациони скор који може послужити у клиничкој пракси за брзи скрининг пацијенткиња које не захтевају допунску инвазивну дијагностику и хируршко лечење, већ надзор и праћење. На овај начин би се избегле непотребне интервенције на грлићу материце са реперкусијом на будућу репродуктивну функцију и тако умањили укупни трошкови лечења.

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

Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања

X ПРЕДЛОГ:

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.

Докторска дисертација кандидата Браниславе Батуран написана је јасно и прегледно. Хомогеност текста показује да кандидат изврсно познаје проблематику као и способност кандидата да на оптималан начин користи расположиве литературне ресурсе. На основу позитивно вреднованих свих појединачних делова докторске дисертације, као и укупне позитивне оцене, Комисија за оцену докторске дисертације предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду да се докторска дисертација асист. др Бранислава Батуран под називом „Дијагностички значај цитологије, колпоскопије, ХПВ теста и једно-карбонских метаболичких параметара у неинвазивној дијагностици цервикалних интраепителијалних неоплазија“ прихвати, и кандидату одобри спровођење поступка јавне одбране.

Место и датум: Нови Сад, 16.10.2023.

1. _____
Др Александар Турчић,
редовни професор, председник

2. _____
Др Аљоша Мандић,
редовни професор, члан

3. _____
Др Владимир Чанчар,
доцент, 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.