

ВЕЋУ ДОКТОРСКИХ СТУДИЈА

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата **Александре Љ. Драгичевић**

Одлуком број 953/2 од 09.07.2020. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата **Александре Љ. Драгичевић**, дипломираног машинског инжењера, студента докторских студија Катедре за Биомедицинско инжењерство на Машинском факултету Универзитета у Београду под насловом

„Биомеханичка и оптичка карактеризација епидермалног ткива“

Након прегледа достављене Дисертације и других пратећих материјала и разговора са кандидатом, Комисија је сачинила следећи

РЕФЕРАТ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

Кандидат **Александра Љ. Драгичевић**, дипл. инж. маш., уписала је Докторске академске студије Машинског факултета Универзитета у Београду школске 2011/12. године. Положила је испите из свих предмета предвиђених наставним планом и програмом за ниво Докторских академских студија са просечном оценом 9,85 (девет и 85/100).

На молбу кандидата **Александре Љ. Драгичевић**, решењем број 15339/1 од 30.09.2020. године, одобрен јој је продужетак рока за завршетак студија за два семестра у школској 2019/2020. години.

По захтеву студента докторских студија **Александре Љ. Драгичевић**, дипл. инж. маш., број 249/1 од 03.02.2014. године, предлога ред. проф. др **Лидије Матије**, ментора и сагласности Катедре за аутоматско управљање бр. 249/2 да јој се одобри пријава теме докторске дисертације и именује Комисија за оцену испуњености услова кандидаткиње и научне заснованости теме докторске дисертације, Наставно-научно веће Машинског факултета Универзитета у Београду донело је Одлуку бр. 249/3 од 20.02.2014. којом се прихвата тема докторске дисертације под називом **„Биомеханичка и оптичка карактеризација епидермалног ткива“**, именује се ментор ред. проф. др **Лидија Матија** и именује се Комисија за оцену испуњености услова кандидата и научне заснованости теме докторске дисертације у саставу:

- др **Лидија Матија**, ментор, редовни професор Машинског факултета у Београду,
- др **Зоран Кривокапић**, коментор, академик, редовни професор Медицинског факултета у Београду,
- др **Михаило Лазаревић**, редовни професор Машинског факултета у Београду,
- др **Александра Васић-Младеновић**, редовни професор Машинског факултета у Београду, и
- др **Ђуро Коруга**, редовни професор Машинског факултета у Београду у пензији.

На основу извештаја Комисије бр. 249/4 и одлуке Наставно-научног већа Машинског факултета у Београду под бројем 249/5 од 06.03.2014. године да се прихвата предлог о испуњености услова о научној заснованости теме докторске дисертације. Машински факултет подноси захтев Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду, које је на седници одржаној 31.03.2014. донело одлуку да се даје сагласност на предлог теме докторске дисертације Александре Љ. Драгичевић, дип. инж. маш., бр. 61206-1301/2-14, под називом „**Биомеханичка и оптичка карактеризација епидермалног ткива**“ под менторством др Лидије Матије, ред. проф.

На основу обавештења др Лидије Матије, ред. проф. ментора, да је кандидат завршила докторску дисертацију као и предлога Катедре за биомедицинско инжењерство, Наставно-научно веће Машинског факултета Универзитета у Београду донело је Одлуку број 953/2 од 10.07.2020. године о именовању Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације у саставу:

- др Лидија Матија (ментор), редовни професор Машинског факултета Универзитета у Београду
- др Зоран Кривокаић (коментор), академик, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду
- др Александра Васић-Миловановић, редовни професор Машинског факултета Универзитета у Београду
- др Бранислава Јефтић, доцент Машинског факултета Универзитета у Београду
- др Горан Лазовић, ванредни професор Машинског факултета Универзитета у Београду

1.2. Научна област дисертације

Докторска дисертација „**Биомеханичка и оптичка карактеризација епидермалног ткива**“ припада области техничких наука (машинство) и ужој научној области Биомедицинско инжењерство.

Израдом докторске дисертације руководила је др Лидија Матија, редовни професор групе предмета из биомедицинског инжењерства на Модулу за биомедицинско инжењерство, Машинског факултета Универзитета у Београду.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Александра Љ. Драгичевић рођена је 29.09.1980. године у Београду. Гимназију у Младеновцу, природно-математички смер, завршила је 1999. године са одличним успехом. Дипломирала је 2011. године на Машинском факултету Универзитета у Београду, на Катедри за машинске конструкције и механизацију одбранивши рад на тему „*Аналитичко одређивање параметара статичке стабилности надградње роторног багера SchRs 350 након редизајна ротора са погоном*“ са оценом 10 (десет). Просечна оцена током студија је износила 8.14 (осам и 14/100). Пре уписа на Машински факултет, кандидаткиња је завршила две године Медицинског факултета Универзитета у Београду, са укупно 11 положених испита. Решењем 3454/1 од 05.11.2003. године одобрен јој је статус мировања услед тешке породичне ситуације након чега 2004.године уписује Машински факултет.

Докторске студије на Машинском факултету Универзитета у Београду, на Модулу за Биомедицинско инжењерство, при Катедри за Аутоматско управљање кандидат уписује 2011/12. године. Од 03.01.2012. године Александра Љ. Драгичевић је запослена на Машинском факултету Универзитета у Београду као истраживач приправник, да би одлуком бр. 21-232/4 Истраживачко-стручног већа Машинског факултета са седнице одржане 21.03.2013. године добила истраживачко звање истраживач сарадник. Одлуком Наставно-научног већа Машинског факултета Универзитета у Београду број 21-1113/6 од 29.08.2016. године кандидаткиња бива реизабрана у звање истраживач сарадник. У периоду од 2012. године до данас, као сарадник у настави, учествовала је у извођењу наставе на више предмета на Основним и Мастер академским студијама на Машинском факултету Универзитета у Београду,

на Модулу, а затим на Катедри за Биомедицинско инжењерство: Рана дијагностика канцера и меланома, Системска анатомија и физиологија човека, Биомеханика ткива и органа, Медицинско машинство, Основе клиничког инжењерства и Клиничко инжењерство.

У досадашњем стручном и истраживачком раду учествовала је на научно-истраживачком пројекту финансираном од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја ИИИ 41006 под називом „Развој нових метода и техника за рану дијагностику канцера грлића материце, дебелог црева, усне дупље и меланома на бази дигиталне слике и ексцитационо емисионих спектра у видљивом и инфрацрвеном домену“, као и на пројекту ТЕМПУС, 530423-2012, под називом “Studies in Bioengineering and Medical Informatics - BioEMIS”, у периоду 2012-2015.година. Такође, била је координатор неколико пројеката и студија проистеклих из сарадње са привредом.

Александра Љ. Драгичевић говори течно енглески језик, а служи се руским и шпанским језиком. Од 2014. године члан је маркетинг тима Машинског факултета. Аутор је и коаутор на више од 30 радова који су презентовани на научним скуповима или објављени у часописима различитих категорија, као и три монографије и два патентна решења. Током студија награђивана је на међународним конференцијама два пута за најбољи рад и усмено излагање:

1. Remanent Magnetism on Nano and Pico Tesla Level of Biological Tissues, ITNANO2015 - 3rd International Translational Nanomedicine Conference, 21-26. јун.2015., Милочер, Црна Гора
2. Structural Health Monitoring of the Colon Epithelial Tissue Using Opto-magnetic Imaging Spectroscopy, 31st Danubia-Adria Symposium on Advances in Experimental Mechanics, 24-27.септембар. 2014., Кемптен, Немачка;

и два пута за најбољу постер презентацију:

1. Nano-magnetochemistry in colon cancer detection by spinner magnetometer, 2nd International Translational Nanomedicine Conference – ITNANO 2014, College of Engineering Northeastern University, Бостон Масачусетс, Сједињенњ Америчке Државе, 25-27. јул.2014.,
2. In vitro colorectal cancer investigation by Opto – magnetic spectroscopy, V International conference Contemporary Materials 2012, Бања Лука , 05-07. јул.2012.

Такође, кандидат је била члан тима који је јануара 2015.године освојио награду за најбољу новоотворену компанију „Tumour Trace Ltd” у Великој Британији, у оквиру развојног програма „Next Business Generation Programme“, BioCity - Medicity, Нотингем. Као члан стручног тима „Tumour Trace Ltd” боравила је два пута у Индији и неколико пута у Великој Британији радећи на истраживањима ране дијагностике канцера грлића материце, усне дупље и простате.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација кандидата Александре Љ. Драгичевић, дипл. инг. маш., под насловом „Биомеханичка и оптичка карактеризација епидермалног ткива“ изложена је на 73 стране, садржи 45 слика и дијаграмских приказа, 16 табела, и списак са 125 коришћених референтних литературних извора. Дисертација поред садржаја, скраћеница и номенклатуре, прилога и биографије, садржи следећих девет поглавља:

1. Увод
2. Предмет истраживања
3. Уочавање проблема и циљеви истраживања
4. Материјал

5. Методе, технике и процедуре
6. Протокол истраживања
7. Резултати
8. Дискусија
9. Закључак

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У првом поглављу, *Увод*, дат је преглед постојећих метода, тенника и уређаја за скрининг, мониторинг и дијагностику епителних ткива, са посебним освртом о потреби за константним развојем нових медицинских уређаја и техника за дијагностику карцинома. Објашњена је комплексност дијагностиковања и лечења карцинома, као и утицаји које наведена болест оставља како у економском тако и у психолошком смислу на пацијента, његово ближе окружење, па и на ширу друштвену заједницу. Такође, истакнут је значај и утицај биомедицинског инжењерства у раној фази дијагностиковања наведене болести.

У другом поглављу *Предмет истраживања*, детаљно су приказане савремене методе дијагностиковања колоректалног карцинома: скрининг тестови, компјутеризована томографска колонографија, ендоскопска испитивања капсулом, сигмоидоскопија и колоноскопија. Указано је на значај скрининга, мониторинга и дијагностике епителних ткива, посебно колона и ректума, како у свету тако и у Србији.

У поглављу *Уочавање проблема и циљеви истраживања*, на основу детаљне анализе релевантне научне литературе дат је преглед достигнућа у разматраној области, истакнуте су предности и недостаци скрининг тестова и постојећих метода за дијагностику колоректалног карцинома, на основу чега су уочени главни проблеми и дефинисани циљеви истраживања: 1. Утврђивање спектралних карактеристика здравог и канцерогеног ткива колона и ректума, дефинисање карактеристика ткива на бази оптомагнетне имицинг спектроскопије на узорцима величине 25 x 25mm, 2. Утврђивање биомеаничких особина здравог и канцерогеног ткива помоћу мерења вискоеластичних особина ткива коришћењем резултата мерења реманентне магнетизације (тачног ± 3 pT) и фракционог модела (течно-вискоеластично-чврсто стање ткива), и 3. Избор адекватне методе и алгоритама за машинско разврставање епителног ткива ректума (здрави/канцерогено) на бази оптомагнетних спектралних сигнала из рефлектоване дифузне и поларизоване светлости под Брустеровим углом.

У поглављу *Материјал* описана је анатомија и физиологија епителног ткива колона и ректума, физичке и оптичке особине епитела, бојење узорка као саставни део припреме узорка за микроскопско испитивање, као и методе које су коришћене за прикупљање узорака у испитивањима. Оптомагнетна имицинг спектроскопија је у овим истраживањима примењена на узорке одмах након оперативног захвата, као и на хистопатолошке узорке који су припремљени по стандардној процедури.

У поглављу *Методе, технике и процедуре*, представљене су две методе коришћене у експерименталном делу: Оптомагнетна имицинг спектроскопија и спинер магнетометар JR-6A, за које су представљени основни принципи рада и уређај, као и различите методе машинског учења коришћене за класификацију узорака и оцену перформанси методе: Вишеслојна перцептронска неуронска мрежа, *Naive Bayes* класификатор, Класификациона стабла, *Random forest*, *Kappa* статистика, *ROC* крива.

У поглављу *Протокол истраживања* дата је процедура истраживања и преглед извршених експеримената као и укупан број прикупљених узорака на Првој хируршкој клиници Клиничког центра Србије, снимљених и обрађених узорака у лабораторији НаноЛаб Катедре за биомедицинско инжењерство Машинског факултета у Београду.

У поглављу *Резултати* презентовани су поред теоријских разматрања и резултати експерименталних истраживања у којима су узорци испитивани Оптомагнетном Имицинг Спектроскопијом и спинер-магнетометром JR-6A. Оптомагнетни спектри добијени за карактеристичне представнике свих разматраних група узорака (свеже ткиво и хистопатолошке плочице) дати су за све узорке, при чему су разматране различите регије од

интереса, те су посебно обрађени и приложени резултати добијени за сваку од ових категорија. У другом делу поглавља извршена је визуелизација резултата класификације Оптомагнетних спектра, чиме су истакнуте предности и мане коришћења разматраних типова класификатора за разврставања узорака у групу здраво и болесно, као и здраво у непосредној близини болесног код најзаступљеније врсте колоректалног карцинома, аденокарцинома. Резултати класификационих алгоритама показују највећу ефикасност модела класификације код обраде слике са најмањом величином исецања 710x710 пиксела. Највећа постигнута тачност је код два класификатора: вишеслојна перцептронска неуронска мрежа са сензитивношћу 96.30%, специфичношћу 88.89%, и тачношћу од 92.59% и *Naive Bayes* класификатор са сензитивношћу 92.11%, специфичношћу 87.80%, и тачношћу од 89.87%. Поред наведених класификатора дат је нови алгоритам за предобраду података којим се значајно смањује број разлика таласних дужина које се користе за класификацију (са полазних 220 на 20 таласних дужина у просеку) у зависности од границе за максимални коефицијент корелације. Примењујући овакав метод добијени резултати класификатора су неколико процената нижи од оних који су добијени помоћу „Recursive Feature Elimination“ функције, међутим предности су у томе што је број променљивих и до 10 пута нижи и што су елиминисане све зависне променљиве. Претпоследњи део поглавља бави се методом спинер-магнетометра JR-6A и указује на јасну разлику између здравог ткива и колоректалног карцинома, а самим тим потврђује и постојање разлика у мерењу парамагнетних и дијамагнетних вредности ткива који су у директној корелацији са биомеханичким особинама ткива. Поређећи биомеханичка својства здравог и болесног ткива (течно-вискоеластично-чврсто) са спектроскопским резултатима добијају се добра слагања. Ово указује да површинска анализа ткива (са дубином до 0.5милиметара) помоћу оптомагнетне имигинг спектроскопије добро одслика унутрашња стања ткива (која су била дебљине и до 30 милиметара) добијених помоћу JR-6A уређаја. Завршни део поглавља чине резултати добијени снимањем и обрадом хистопатолошких плочица, бојених/небојених, здраво/болесно, и различитих врста колоректалног карцинома прикупљених од пацијената пре операције.

У поглављу *Дискусија* детаљно су објашњени и интерпретирани резултати приказани у претходном поглављу, дат је одговор на претпоставке и оправдан приступ решавању задатка дисертације. Објашњено је зашто долази до одступања одређених вредности узорака обрађених резултата код неких узорака. На основу анализе резултата, показана је предност употребе алгоритма за одређивање биофизичког стања епителног ткива као алгоритма који има могућност прецизнијег разврставања свежих узорака на здраво/болесно како код различитих врста карцинома, тако и код хистопатолошких плочица. Дат је преглед различитих типова спектроскопских метода које су примењиване у савременим истраживањима као стандардне и као алтернативне при оптичком испитивању епителног ткива колона и ректума.

У поглављу *Закључак* дат је приказ главних резултата истраживања добијених у току рада и изнет је закључак о нивоу остварених циљева постављених на почетку истраживања као и научном доприносу резултата тих истраживања. Постигнути резултати у овој докторској дисертацији указују на високу тачност детекције здравих, односно патолошких стања помоћу развијеног алгоритма на бази спектроскопије како у случају свежих тако и хистопатолошких узорака.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Докторска дисертација под називом „Биомеханичка и оптичка карактеризација епидермалног ткива“ кандидата Александре Љ. Драгичевић представља савремен и оригиналан допринос у области биомедицинског истраживања. С обзиром да је карцином један од водећих узрока смрти у свету, а истраживања указују да ће његова инциденца и убудуће расти због промена начина живота и продуженог животног века становништва, а тренутно не постоји лек за ову болест најбољи начин да се смањи учесталост и морбидитет је

рано откривање канцера. Стога не може бити веће потребе од трагања за новим приступима који доводе до смањења инциденце и оболевања од карцинома.

У докторској дисертацији испитана је примена нове методе, Оптомагнетне имицинг спектроскопије, у области детекције карцинома епителног ткива и ране дијагностике карцинома колона и ректума помоћу ново развијеног алгоритма за одређивање биофизичког стања епителног ткива. Такође, у дисертацији се уводи и испитивање небојених узорака, што представља иновацију у разматраној области, јер скраћује време, од најмање два сата на десет минута, које је потребно да се добију резултати тестирања са тачношћу од 90%. Добијени резултати користе се за унапређење алгоритама који користе податке добијене методом Оптомагнетне имицинг спектроскопије у циљу постизања што веће тачности у класификацији различитих биофизичких стања епителних ткива и постављању ове нове методе међу конвенционалне скрининг методе, и њене примене као помоћне дијагностичке методе.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

Списак литературе, издвојене у поглављу Библиографија, закључује се да је кандидат Александра Љ. Драгичевић при изради дисертације користила референтну и актуелну литературу. У циљу систематизације резултата постојећих истраживања из области која је предмет дисертације, кандидат је навео значајне референце које за тему имају рано откривање и дијагностику колоректалног карцинома.

У докторској дисертацији коришћена је обимна савремена и релевантна литература из области биомедицинског инжењерства, медицине и машинског учења и то: ране дијагностике карцинома, анатомије и физиологије, метода класификације и спектроскопије. Велики део наведене литература је кандидату послужила за формирање прегледа и анализу постојећег стања предмета изучавања, уочавање проблема и постављање циљева истраживања дисертације. Истицањем најважнијих резултата, презентованих у коришћеној литератури, дат је релевантан приказ постојећег стања у области, која је била предмет истраживања кандидата током рада на дисертацији. Већина коришћене литературе, преко 50%, је новијег датума (млађе од 10 година) и објављена у референтним научностручним часописима високог ранга, што потврђује савременост у приступу анализи проблема разматраних у докторској дисертацији. Коришћене референце приказују актуелно стање у предметној области истраживања у свету, али указују и на могуће правце даљег научног рада.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Експерименталне методе коришћене у оквиру докторске дисертације подразумевале су мерење оптомагнетних карактеристика различитих врста узорка епителног ткива колона и ректума помоћу Оптомагнетне имицинг спектроскопије. Експериментална мерења кандидат је спровела на Првој хируршкој клиници Клиничког центра Србије и у лабораторији НаноЛаб на Машинском факултету у Београду. Приликом испитивања коришћене су две методе. Оптомагнетна имицинг спектроскопија је у овој докторској дисертацији први пут коришћена за испитивање 550 узорака епителног ткива колона и ректума, док је мерење реманентног магнетизма извршено на узорку од 63 пацијената на спинер-магнетометру JR-6А. Резултати ових мерења коришћени су за дефинисање оптичких и биомеханичких особина ткива као и оптималних услова за спровођење даљих експеримената над биолошким узорцима овим методама, као и за успостављање адекватних параметара при класификацији узорака.

У изради докторске дисертације коришћен је програмски пакет MATLAB за обраду експерименталних података, дигиталних слика узорака, као и за приказивање оптомагнетних спектра узорака и израчунавање параметара који су коришћени као обележја у класификацији. Обрађени подаци и излазни вектори чувани су у Excel фајловима. У програмском пакету MATLAB реализован је алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива, као и графички кориснички интерфејс. Тестирање различитих типова класификатора који су примењени у коначној верзији алгоритма извршено је у програмском пакету R.

3.4. Применљивост остварених резултата

На основу анализе резултата добијених у докторској дисертацији, установљен је нов приступ испитивању епидермалног ткива Оптомагнетном имицинг спектроскопијом, и то у виду разматрања различитих узорака епителног ткива колона и ректума (свеже ткиво, хистопатолошке плочице – бојене/небојене, серум). ОМИС метода је неинвазивна и омогућава процес испитивања који се може понављати онолико пута колико је неопходно и без икаквог ризика од оштећења ткива те је као таква применљива на свим узорцима. Резултати добијени поређењем различитих врста колоректалног карцинома указују да је метода довољно осетљива и да јасно читава разлику код различитих врста канцера што отвара могућност примене методе и класификације канцера код других ткива.

Спроведена истраживања представљају добру основу за даљи рад на предложеним решењима модификације колоноскопа у циљу унапређења дијагностике колоректалног карцинома. Како је ОМИС метода базирана на RGB слици данас скоро сви модерни колоноскопи поседују дигиталне камере за бележење визуелних стања ткива. Уз минималне модификације могуће је развити ОМИС-колоноскоп уређај базиран на бележењу биофизичких стања ткива и применом представљених метода машинског учења тако да се анализа лезије може извршити *in vivo* у току самог колоноскопског прегледа.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

За време израде докторске дисертације кандидат је показао смисао и знање неопходно да самостално препозна и решава инжењерске и научне проблеме, примењујући савремене истраживачке методе, како експерименталне тако и статистичке, као и да изнази и користи расположиву литературу. Учествовала је у постављању, организацији и изради свих експеримената. Кандидаткиња је применила две нове методе које до сада нису примењиване у дијагностици канцера дебелог црева. Резултати докторске дисертације показују да је кандидат способан за самостални научно-истраживачки рад.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

У оквиру рада на докторској дисертацији потврђена су и проширена постојећа знања из области дијагностике епителних ткива, посебно у области ректума и колона, и као таква дисертација представља научни допринос у области биомедицинског инжењерства. Примена Оптомагнетне имицинг спектроскопије за рану детекцију промена на епителном ткиву представља нови приступ у раној дијагностици канцера и као такав не може се у литератури пронаћи сем од кандидата ове докторске дисертације. У овој докторској дисертацији користе се резултати добијени експерименталном анализом релевантног броја узорака (550) Оптомагнетном имицинг спектроскопијом и обрадом помоћу алгорита за одређивање стања епителног ткива развијеног у истраживањима.

Кандидат је истражујући могућност примене методе Оптомагнетне имицинг спектроскопије у детекцији различитих стања епителног ткива, развио оригиналан алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива помоћу спектроскопије. Остварени научни допринос докторске дисертације огледа се у следећем: (1) Нови алгоритам за *ex vitro* скрининг, праћење и дијагностику карцинома епителног ткива ректума, здраво/болесно, са тачношћу 92.5% помоћу опто-магнетне имицинг спектроскопије, (2) Одређивање механичких особина епителних ткива (течно-вискоеластично-чврсто), као и степен вискоеластичности на бази вредности реманентног магнетизма ткива за класификацију здраво-болесно са тачношћу 86.1%.

Научни допринос објављен је у раду:

1. **A. Dragicevic**, L. Matija, Z. Krivokapic, I. Dimitrijevic, M. Baros, D. Koruga, Classification of Healthy and Cancer States of Colon Epithelial Tissues Using Opto-magnetic Imaging Spectroscopy, Journal of Medical and Biological Engineering, vol.39, no.3, pp.367-380, 2019, IF 1.173: у категорији M23) цитиран 3 пута, <https://www.springer.com/journal/40846>

Рад се може наћи на КОБСОН-у:

https://ezproxy.nb.rs:2443/nauka_u_srbiji.132.html?autor=Dragicevic%20Aleksandra%20Lj&samoar=#.X1EIEIUzaUI

4.2 Стручни доприноси

- Сазнање о могућности новог решења уређаја за *in vivo* дијагностику карцинома епителног ткива ректума на бази експерименталних резултата истраживања остварених у овој докторској дисертацији, постојећих колоноскопских резултата и теоретских модела биофизичких особина епителног ткива ректума.
- Применом метода надгледаног учења извршена је класификација узорака на основу њихових оптомагнетних спектра и потврђена је полазна претпоставка да се метода Оптомагнетна Имицинг Спектроскопија може применити за одређивање биофизичког стања епителног ткива, у овом случају епителног ткива колоне и ректума.
- Предлог новог решења на основу констркционих карактеристика колоноскопа и ОМИС методе могуће је извршити на два начина (две модификације) како би се ОМИС метод имплементирао за ин виво прегледе пацијената:
 - а) Према првом решењу могуће је извршити снимање дифузном и поларизованом светлошћу уз додатни извор поларизоване светлости који би се поставио у канал за биопсију, а за дифузну светлост би се искористио постојећи извор светлости. Постојећим ЦЦД сензором би се извршила аквизиција слика. На овај начин кроз канал за сукцију провукла би се једна ЛЕД која би осветљавала жељени регион под Брустеровим углом. Међутим, ово решење би захтевало да се омогући оријентисање правца осветљења ЛЕД и раздаљине узорка од објектива ЦЦД сензора, тако да се испоштују геометријске карактеристике ОМИС осветљења.
 - б) Код другог решења предлаже се модификација врха сонде која би садржала систем осветљења ОМИСа, односно ЛЕД за дифузну светлост и ЛЕД за поларизовану светлост, а већ постојећи ЦЦД сензор би се искористио као уређај за аквизицију. Овакво решење би захтевало повећање пречника колоноскопске сонде што би додатно отежало сам преглед.
- Будућа докторска дисертација која ће се бавити израдом прототипова уређаја под а) и б), са техничким органичењима показаше који од наведених предлога ће се показати сврсисходнијим.

4.3. Критичка анализа резултата истраживања

Развој нових метода и техника у пољу скрининга, мониторинга и дијагностиковања карцинома у свету представља велики изазов и сведоци смо великих улагања у пољу здравствене заштите, неге пацијента и побољшања квалитета живота. Наведени научни доприноси представљају унапређење научних знања у поређењу са постојећим стањем метода и техника на основу прегледа релевантне научне литературе из разлога што је први пут спроведена анализа интеракције светлост-узорак новом методом Оптомагнетне имицинг спектроскопије и извршена класификација узорака епителног ткива колоне и ректума у циљу дефинисања алгорита за одређивање биофизичког стања епителног ткива помоћу спектроскопије.

Добијени резултати указују на потенцијал који Оптомагнетна имицинг спектроскопија има у области ране дијагностике, односно могућност коришћења ове методе као помоћног средства у детекцији абнормалног стања епителног ткива. Приступ одређивању биофизичког стања епителног ткива на бази Оптомагнетне имицинг спектроскопије коришћен у овој докторској дисертацији представља новину у области ране дијагностике карцинома. Резултати класификације узорака на основу њихових оптомагнетних спектра указују на високи проценат тачности приликом раздвајања здравог од карциномом захваћених узорака. Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази Оптомагнетне имицинг спектроскопије развијен у овој докторској дисертацији класификује узорке у две групе

(здро̀во/болесно) и постиже сензитивност од 96.30% и специфичност од 88.89% и тачност од 92.59% за исечање 710 x 710 пиксела у односу на целу слику. Треба напоменути да у прилог методи иду и резултати који су добијени када је упоређивано здраво ткиво и део ткива снимљен одмах поред тумора. Ови резултати су показали значајно мању тачност и АУЦ код РОЦ кривих што индиректно потврђује квалитет методе за анализу ткива. Још једна индиректна потврда је и примена мањих слика односно кропованих слика где је издвојен само тумор, где су методе машинског учења показале тачност много већу него када је већа слика где постоји могућност да је на сликама ухваћено и здраво ткиво..

Такође, по први пут у овој докторској дисертацији испитивани узорци ткива колона и ректума мерени су методом спинер-магнетометра JR-6A. На узорку од 63 испитаника анализиране су механичке особине здравог и канцерогеног ткива (течно-вискоелеастично-тврдо) на основу података о реманентном магнетизму ткива и показано је са тачношћу 86.1% да здраво ткиво има боља механичка (вискоелеастична) својства него канцерогено ткиво, што је у сагласности са експерименталним биохемиским резултатима код којих је показано да канцерогено ткиво, у односу на здраво, има око 21% више воде. Ови добијени резултати представљају оригиналан научни допринос. Поред наведеног, уочава се потврда метода и техника које се могу применити за унапређење колоноскопије у виду развоја нове *in vivo* технике/методе не само за скрининг и мониторинг већ и за рану, неинвазивну дијагностику карцинома дебелог црева као комбинација ОМИС-а и колоноскопа.

4.4. Верификација стручних резултата истраживања из докторске дисертације

Рад у међународном часопису, M23

1. M. Sedlar, G.V. Nikolic, **A. Dragicevic**, D. Koruga, Opto-magnetic imaging spectroscopy in characterization of the tissues during hyperbaric oxygen therapy, *Vojnosanitetski Pregled: Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia*, ISSN 0042-8450, pp. 922-928, 2015. (IF 0.152)

Монографска студија/поглавље у књизи M12 или рад у тематском зборнику међународног значаја, M14

2. L. Matija, B. Jeftić, G. Nikolić, **A. Dragičević**, I. Mileusnić, J. Munćan, Dj. Koruga, *Nanophysical approach to diagnosis of epithelial tissues by optomagnetic imaging spectroscopy*, Nanomedicine, One Central Press, 978-1-910086-00-1, 2014

Предавање по позиву са међународног скупа штампано у целини, M31

3. M. Papic-Obradovic, M. Đukić, B. Jeftić, **A. Dragičević**, L. Matija, Đ. Koruga, Nanotehnološke osnove Optomagnetne spektroskopije i njena primena u ginekologiji: karakterizacija tkiva grlića materice i endometrijuma, IV kongres doktora medicine Republike Srpske, Banja Vrućica, Teslić, 12.-15. Novembar 2015
4. **A. Dragicevic**, D. Koruga, Z. Krivokapic, L. Matija, A. Vasic-Milovanovic, Structural health monitoring of colon epithelial tissue by optomagnetic imaging spectroscopy, Structural health monitoring of colon epithelial tissue by optomagnetic imaging spectroscopy, VDI Verein Deutscher Ingenieure, Dusseldorf, Germany - 31st Danubia-Adria Symposium on Advances in Experimental Mechanics, pp. 182 - 185, issn: 978-3-00-046740-0, Kempten (Allgäu), Germany, 24. - 27. Sep, 2014

Саопштење са међународног скупа штампано у целини, M33

5. **A. Dragicevic**, D. Koruga, Biomechanical Tissue order based on peptide planes oscillatory energy distribution of collagen and tubulin, Biomechanical Tissue order based on peptide planes oscillatory energy distribution of collagen and tubulin, VDI Verein Deutscher Ingenieure, Dusseldorf, Germany - 31st Danubia-Adria Symposium on Advanced in

experimental Mechanics, pp. 78 - 81, issn: 978-3-00-046740-0, Kempten (Allgäu), Germany, 24. - 27. Sep, 2014

6. **A. Dragicevic**, Z. Krivokapic, V. Markovic, G. Nikolic, L. Matija, Different types of colorectal carcinoma characterization using stained and non stained plates by opto-magnetic spectroscopy, Journal of the Academy of Science and Arts of the Republic of Srpska, Contemporary materials, Academy of Sciences and Arts of the Republic of Srpska, Republic of Srpska, B&H, vol. V, no. 1, pp. 161 - 169, udc: 616.345-006:543.2/.9, doi: 10.7251/COMEN1401161D, Босна и Херцеговина, 4. - 6. Jul, 2013

Саопштења на међународним скуповима штампана у изводу, М34

7. **A. Dragičević**, B. Jeftić, I. Mileusnić, Z. Krivokapić., M. Papić-Obradović, J. Bandić, L. Matija, *Opto-magnetic biometry of colorectal, cervical and skin cancer specimens*, The fourteenth annual conference YUCOMAT 2012, Book of Abstract, Herceg Novi, Montenegro, p. 114.
8. **A. Dragicevic**, Z. Krivokapic, V. Markovic, L. Matija, I. Dimitrijevic, In vitro colorectal cancer investigation by opto-magnetic spectroscopy, Fifth International Scientific Conference Contemporary materials, pp. 101 - 101, Republika Srpska, 4. - 6. Jul, 2012
9. **A. Dragicevic**, D. Koruga, Z. Krivokapic, V. Markovic, L. Matija, I. Dimitrijevic, Comparative study of a colon epithelium tissue by IR spectroscopy and opto-magnetic spectroscopy, 8th Biannual International Symposium of Coloproctology, pp. 116 - 116, issn: 978-86-916035-0-2, 11. - 13. Oct, 2012
10. **A. Dragicevic**, D. Koruga, Z. Krivokapic, V. Markovic, L. Matija, A colon epithelium tissue characterization by optomagnetic spectroscopy, 8th Biannual International Symposium of Coloproctology, pp. 63 - 63, issn: 978-86-916035-0-2, 11. - 13. Oct, 2012.
11. B. Jeftić, M. Papić Obradović, G. Nikolić, **A. Dragičević**, J. Šakota Rosić, M. Tomić, L. Matija, *Study of stained and unstained PAP smears using optomagnetic imaging spectroscopy*, Sixth international scientific conference Contemporary Materials 2013, Book of Abstract, Banja Luka, p. 110.
12. I. Hut, B. Jeftić, **A. Dragičević**, G. Nikolić, I. Đuričić, M. Marijanović, L. Matija, *Early detection of epithelial tissues cancer based on Opto-magnetic imaging spectroscopy and artificial intelligence algorithms*, The Fifteenth annual conference YUCOMAT 2013, Book of Abstract, Herceg Novi, Montenegro, p. 144 .
13. M. Papić-Obradović, B. Jeftić, **A. Dragičević**, L. Matija, Đ. Koruga, Opto-magnetic imaging spectroscopy in characterisation of stain and non-stain pap smears:preliminary study of cervical cancer, Fifth International Medical Congress, 2014, Macedonia, p. 47-48.
14. **A. Dragicevic**, L. Matija, I. Mileusnic, A. Mitrovic, G. Nikolic, D. Koruga, Battery for colon capsule application based on nano carbon hydrogenated materials, Battery for colon capsule application based on nano carbon hydrogenated materials, Elsevier - Fuel Cells 2014 Science and Technology, A Grove Cell Event, Amsterdam, Netherlands, 3. - 4. Apr, 2014
15. **A Dragičević**, G. Nikolic, B. Jeftić, Z. Krivokapić, V. Marković, I. Dimitrijević, Đ. Koruga, L. Matija, Comparison between different types of colon cancer using Opto-magnetic imaging spectroscopy, Journal of the Academy of Science and Arts of the Republic of Srpska, Contemporary materials, Academy of Sciences and Arts of the Republic of Srpska, Republic of Srpska, B&H, pp. 108 - 108, 4. - 6. Jul, 2013
16. **A. Dragicevic**, A. Tomic, Comparative study of the opto-magnetic imaging spectroscopy and remanent magnetism of the colon, healthy tissue and tumour, Comparative study of the opto-magnetic imaging spectroscopy and remanent magnetism of the colon, healthy tissue and tumour, European Society of Integrative Medicine - 7th European Congress for Integrative Medicine''The Future of Comprehensive Patient Care'', pp. 18 - 18, Beograd, Srbija, 10. - 11. Oct, 2014
17. **A. Dragicevic**, D. Koruga, Z. Krivokapic, V. Markovic, L. Matija, I. Dimitrijevic, Magnetochemistry in colon cancer detection using spinner magnetometer and opto-magnetic imaging spectroscopy, 9th Biannual International Symposium of Coloproctology - XIV

- National Congress of Surgery with International participation, pp. 39 - 39, issn: 978-86-84473-32-7, Beograd, Srbija, 9. - 11. Oct, 2014
18. **A. Dragicevic**, D. Koruga, Z. Krivokapic, L. Matija, A. Ilankovic, Remanent Magnetisam on Nano and Pico Tesla Level of Biological Tissues, 3rd International Translational Nanomedicine Conference, European Centre for Peace and Development pp. 26 - 26, issn: 978-86-7236-089-9, Montenegro, 21. - 26. Jun, 2015
 19. **A. Dragicevic**, D. Koruga, Z. Krivokapic, L. Matija, A. Mitrovic, Nano-magnetoschemistry in colon cancer detection by spinner magnetometer, Nano-magnetoschemistry in colon cancer detection by spinner magnetometer, The international journal of nanomedicine - Second International Translational Nanomedicine Conference, Boston, pp. 28 - 28, Boston, USA, 25. - 27. Jul, 2014
 20. M. Papic-Obradovic, B. Jeftic, **A. Dragicevic**, J. Muncan, L. Matija, D. Koruga, Optomagnetic imaging spectroscopy in characterisation of cervical tissue and cancer detection using unstained sample approach (Meeting Abstract) EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, (2015), vol. 51 br. , Suppl. 3, str. S130-S130
 21. **A. Dragicevic**, D. Koruga, Z. Krivokapic, V. Markovic, L. Matija, I. Dimitrijevic, Ex vivo preclinical study of colon cancer using Opto-magnetic imaging spectroscopy and dual speed spinner magnetometer, (Meeting Abstract) EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, (2015), vol. 51 br. , Suppl. 3, str. S130-S131
 22. **A. Dragicevic**, D. Koruga, M. Papic-Obradovic, K. Razvi, K. Madhavan, M. Anu, s. Hemingway, Optomagnetic imaging spectroscopy (OMIS) as a novel method in the characterization of cervical smears, 2016 ASCO Annual Meeting, Journal of Clinical Oncology, vol. 34, suppl; abstr e23228 - suppl; abstr e23228, May, 2016
 23. **A. Dragicevic**, B. Kosic, L. Matija, Z. Krivokapic, M. Baros, Magnetic properties of the human colon tissue using spinner magnetometer: A case study, International Conference of Experimental and Numerical Investigation and New Technologies - CNN Tech 2017, Иновациони центар Машинског факултета, Универзитет у Београду, vol. 70, pp. 15 - 15, isbn: 978-86-7083-938-0, Златибор, Србија, 2. - 5. Jul, 2017
 24. **A. Dragicevic**, B. Kosic, Z. Jeli, The new method for removing highly correlated variables from datasets, CNN Tech 2018, Иновациони центар Машинског факултета, pp. 13 - 13, isbn: 978-86-7083-979-3, Златибор, 4. - 6. Jul, 2018

Поглавље у књизи, М45

25. Z. Krivokapic, V. Markovic, **A. Dragicevic**, *Citologija i fiziologija epitelnog tkiva debelog creva*, p. 34-58 u knjizi Rana dijagnostika kancera epitelnih tkiva, Papić – Obradović M. (ured.), Don Vas, Beograd, 2012, ISBN 978-86-87471-24-5
26. V. Markovic, **A. Dragicevic**, *Postojeće metode i tehnike dijagnostikovanja kancera epitelnog tkiva debelog creva*, p. 101-115 u knjizi Rana dijagnostika kancera epitelnih tkiva, Papić – Obradović M. (ured.), Don Vas, Beograd, 2012, ISBN 978-86-87471-24-5
27. **A. Dragicevic**, *Primena optomagnetne spektroskopije u ranoj dijagnostici kancera debelog creva*, p. 325-354 u knjizi Rana dijagnostika kancera epitelnih tkiva, Papić – Obradović M. (ured.), Don Vas, Beograd, 2012, ISBN 978-86-87471-24-5

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу прегледа и детаљне анализе садржаја и резултата истраживања докторске дисертације под називом „**Биомеханичка и оптичка карактеризација епидермалног ткива**“ кандидата Александре Љ. Драгичевић, дипломираног инжењера машинства, студента докторских студија, Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације констатује да је кандидат успешно завршио докторску дисертацију у складу са предвиђеним предметом и постављеним циљевима истраживања и да докторска дисертација под називом „**Биомеханичка и оптичка карактеризација епидермалног ткива**“ представља оригинални научни рад са научним доприносом у области машинства, ужа научна област Биомедицинско

инжењерство. Кандидат је остварио оригиналне резултате у испитивању примене методе Оптомагнетне имидинг спектроскопије за детекцију здравог и болесног ткива колона и ректума, а развијањем алгорита за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази оптомагнетне имидинг спектроскопије извео вредне закључке о потенцијалу примене ове методе у скринингу, као помоћне дијагностичке методе.

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације предлаже Наставно-научном већу Машинског факултета Универзитета у Београду да прихвати овај Извештај, да докторску дисертацију под називом „**Биомеханичка и оптичка карактеризација епидермалног ткива**“ Александре Љ. Драгичевић, дипломираног инжењера машинства, заједно са овим Извештајем стави на увид јавности у складу са законским одредбама, и да потом целокупни материјал упути на коначно усвајање Већу научних области техничких наука Универзитету у Београду.

Београд, 03.09.2020.год.

Чланови комисије:

.....
Др Лидија Матија, редовни професор, ментор,
Универзитет у Београду, Машински факултет

.....
Др Зоран Кривокапић, академик, коментор,
редовни професор, Универзитет у Београду,
Медицински факултет

.....
Др Александра Васић-Миловановић, редовни
професор, Универзитет у Београду,
Машински факултет

.....
Др Бранислава Јефтић, доцент, Универзитет у
Београду, Машински факултет

.....
Др Горан Лазовић, ванредни професор,
Универзитет у Београду, Машински факултет