

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовео комисију: 18.8.2023. Катедра за радиологију Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду.		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Проф. др Оливера Николић	Професор	25.6.2020.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Центар за радиологију УКЦВ		Председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Проф. др Слађана Петровић	Професор	3.6.2019. Радиологија
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Нишу, Центар за радиологију УКЦ Ниш		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Проф. др Дијана Нићифоровић	Професор	17.4.2019. Радиологија
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Центар за радиологију УКЦВ		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
5.		
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Јелена, Никола, Пилиповић-Грубор		

2. Датум рођења, општина, држава:
04.09.1975. године, Бачка Паланка, Србија
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив:
Медицински факултет у Новом Саду, специјализација из радиологије, доктор специјалиста радиологије
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:
2011. година, Клиничка медицина

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

“Значај дифузионог имицинга у протоколу магнетнорезонантне ентерографије у дијагностици Кроновог ентеритиса“

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација кандидата је написана систематично, јасним и разумљивим стилем на 169 страница. Садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у 11 поглавља: увод; дијагностичке процедуре; дефинисање и опис предмета истраживања; циљ истраживања; хипотезе истраживања; материјал и методе; статистика; резултати; дискусија; закључци; и литература. Дисертација садржи 12 слика, 45 графикона и 130 табела. Литература са 93 страних библиографских јединица у складу је са важећим правилима за цитирање.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и у складу са садржајем рада.
2. **Увод** докторске дисертације пружа основне податке о епидемиологији и патофизиологији Крoнoвoг eнтeритисa при тoмe нaглaшaвaјући знaчaј пoстaвљaњa рaнe дијагнозе болести, осврћући се на компликације ове доживотне инфламаторне болести гастроинтестиналног тракта.
3. **Дијагностичке процедуре:** аутор наводи предности магнетне резонанце у односу на друге дијагностичке процедуре, првенствено у односу на компјутеризовану томографију. Концизно описује преглед и протокол магнетнорезонантне ентeрoгрaфије (МРЕ). У засебном поглављу описује све МРЕ знакове који се могу јавити на патолошки измењеним сегментима црева, а који се виде на добијеним имицима конвенционалних секвенци МРЕ прегледа. На основу свих евидентних знакова у току МРЕ се може одредити степен активности КЕ, односно да ли постоји активно запаљење зида црева (блажег или тежег облика) или је зид црева хронично измењен (фаза ремисије болести). Аутор затим описује карактеристике дифузионе секвенце, односно дифузионог коефицијента (*ADC*) и наводи разлике у вредности *ADC* код активне инфламације у односу на хроничну фазу КЕ.
4. **Дефинисање и опис предмета истраживања:** аутор у посебном поглављу наглашава значај рано постављене дијагнозе КЕ са тачно дефинисаним степеном инфламације зида који се може одредити у току МРЕ. При томе скреће пажњу на појаву да се код понављаних МР прегледа са применом интравенског контраста на бази гадолинијума јавља нагомилавање гадолинијума у можданом паренхиму и да је клинички ефекат ове појаве и даље непознат што захтева опрез приликом доношења одлуке о примени интравенског контрастног средства и указује на велику потребу за изналажењем и коришћењем алтернативних магнетнорезонантних метода, као што је дифузиони имицинг који не захтева примену гадолинијума (нативни МРЕ преглед). Аутор подсећа да треба тежити ка избацивању и/или ређој, селективној примени интравенског контрастног средства, чиме се директно утиче на безбедност пацијента, јер је преглед неинвазиван. Друге предности су уштеда новца и времена.
5. **Циљеви истраживања:**
 1. Испитати дијагностичку вредност дифузије, као допунске функционалне методе за карактеризацију ткива, у протоколу МРЕ код Крoнoвoг eнтeритисa.
 2. Испитати могућност квантитативне дифузије у разликовању активне од хроничне фазе болести у односу на могућност конвенционалних T1 секвенци што би могло значајно да допринесе повећању ефикасности МР прегледа, безбедности и уштеди потрошног материјала.

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

6. Хипотезе истраживања:

1. Магнетнорезонантна ентeрoгрaфија са дифузионом секвенцом без примене интравенског контрастног средства има подједнаку сензитивност као и магнетнорезонантна ентeрoгрaфија уз примену интравенског контрастног средства за диференцијацију активне од хроничне фазе Крoнoвoг eнтeритисa.
2. *DWI MaRIA* и *MaRIA* скор детектују патолошки измењене сегменте танког црева који нису доступни оптичкој ендоскопији уз одређивање степена активности инфламације КЕ на овим сегментима на основу вредности дифузионог коефицијента.

7. Материјал и методе

Материјал и методе одговарају принципима методологије научноистраживачког рада у медицини. Целокупно истраживање је одобрено од стране Етичке комисије Клиничког центра Војводине. 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 коришћене у широј научној заједници. Изабране методе одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање конкретних и квалитетних научних резултата.

8. Статистика:

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.

9. **Резултати** испитивања подељени су 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, табеларно и графички.

10. **Дискусија** је свеобухватна, јасно написана и подељена на мање целине у складу са дискутовањем конкретне теме истраживања. Аутор 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.

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. Pilipović-Grubor, J, Stojanović S, Grdinić M, Živojinov M, Petrović D. Ileal leiomyosarcoma as a cause of small bowel obstruction. *Srp Arh Celok Lek*. In press. 2023. DOI: 10.2298/SARH220920063P (M 23)

2. Lukač S, Stankov M, Nićiforović D, Pilipović Grubor J, Donat D, Mrđanin T. Neuobičajen prikaz mikrokalцификација кожног порекла на мамографским снимцима - prikaz slučaja. *Medicinski pregled*. 2022;75(9-10):305-7. doi: 10.2298/MPNS2210305L (M 23)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Постоји значајна разлика и јасно дефинисана граница између вредности ADC коефицијента здравих у односу на патолошке сегменте црева, без обзира да ли су патолошки сегменти са знацима хроничног и/или активног запаљења зида код пацијената са Кроновим ентеритисом.
2. Вредност ADC је значајно нижа код патолошки измењених сегмената у поређењу са здравим сегментима црева.
3. Не постоји значајна разлика између вредности дифузионог коефицијента сегмената са блажим обликом активне фазе болести у односу на тежи облик Кроновог ентеритиса, односно да се на основу вредности измереног ADC не може поуздано утврдити степен

- активног запаљења зида.
4. Вредност *DWI MaRIA* скорa је поузданија за доказивање одсуства активне фазе КЕ од вредности *MaRIA* скорa.
 5. Постоје изражене и значајне разлике у односу на вредности *DWI MaRIA* скорa између блажег и тежег облика активног запаљења црева у поређењу са параметрима конвекционалног МР прегледа.
 6. Поређењем *MaRIA* и *MaRIA* кластер група узорака према вредностима *MaRIA* скорa уочена је очекивана (100%) заступљеност постојања едема зида као сигурног МР знака активне фазе КЕ у кластер групама сегмената са активном болешћу, односно разлике између инактивних и активних сегмената (блажи и тежи облик запаљења) су израженије између *MaRIA* кластер група.
 7. Кластер груписање узорака је допринело бољој диференцијацији степена запаљења зида црева од оне коју смо утврдили код *DWI MaRIA* група формираних према смерницама из литературе.
 8. На основу издвојених, појединачних параметара конвенционалног МРЕ прегледа као што су постојање едема зида, релативни однос Т1 интензитета сигнала зида и м. псоаса, дебљина зида црева, постојање слободне течности, постојање улцерација зида не може да се донесе валидан закључак о степену активности запаљења зида код КЕ.
 9. Коришћењем *DWI* секвенце у протоколу МРЕ прегледа и израчунавање вредности *DWI MaRIA* скорa значајно унапређује МРИ дијагностику КЕ тј. магнетнорезонантна ентерографија са дифузионим имидингом без примене интравенског парамагнетног контрастног средства је довољно добра за разликовање степена активности КЕ и да примена интравенског контрастног средства у току МРЕ прегледа не треба да буде рутинска, већ само у случајевима клиничке и радиолошке сумње на постојање компликација тежег облика активног запаљења зида.

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 приказани су систематично, детаљно су обрађени и критички продискутовани. Графички прикази и табеле доприносе прегледности резултата. Подаци добијени у току истраживања обрађени су 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.

Провером рада на плагијаризам помоћу програмског пакета *iThenticate* утврђен је проценат поклапања од 14%.

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:

3. 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.

4. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

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

5. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Дисертација даје оригинални научни допринос у области радиологије и дифузионог имицинга у склопу магнетнорезонантне ентерографије код пацијената са Кроновим ентеритисом. МРЕ је последњих година дијагностичка метода избора како за детекцију, тако и за испитивање степена захватања ГИТ-а и неопходна је за праћење терапијског одговора с обзиром да КЕ у 70% захвата танко црево које није доступно оптичком ендоскопији. До сада у нашој земљи нису публиковани научно-истраживачки радови са овом темом. Актуелност теме показују бројне студије које се у свету и даље спроводе са циљем испитивања и примене *DWI* секвенце у протоколу МРЕ у одређивању степена активности ове доживотне инфламаторне болести (хронична фаза или благ, умерено тежак или тежак облик активног запаљења зида црева). До сада квантитативна анализа степена пораста интензитета сигнала у регији зида црева на МР имицима након примене интравенског контрастног средства није пронашла место у рутинској клиничкој пракси, иако је *MaRIA* скор доказан као ефективна метода за процену активности КЕ. За одређивање *MaRIA* скорa је неопходна примена интравенског парамагнетног контрастног средства на бази гадолинијума који се, доказано, нагомилава у можданом паренхиму пацијената код понављаних прегледа. Због тога смо желели да испитамо клиничку примењивост *DWI MaRIA* скорa у нашем свакодневном клиничком раду јер за израчунавање овог скорa није потребна примена интравенског контрастног средства и референтна формула је мање компликована од оне помоћу које се израчунава *MaRIA* скор. Сегментом анализом *ADC*, *MaRIA* и *DWI MaRIA* скорa у нашем узорку доказали смо да је вредност *DWI MaRIA* скорa поузданија за доказивање одсуства активне фазе КЕ од вредности *MaRIA* скорa, што је од изузетне важности за ординирајућег гастроентеролога при доношењу одлуке о даљем терапијском третману пацијента. Такође, добили смо изражене и значајне разлике у односу на вредности *DWI MaRIA* скорa између блажег и тежег облика активног запаљења црева у поређењу са параметрима конвенционалног МР прегледа. С обзиром да у односу на вредност *MaRIA* нисмо могли са сигурношћу да направимо разлику између групе узорака који су у

инактивној фази болести од групе узорака са благим обликом активне фазе KE желели смо да испитамо које би вредности израчунате *MaRIA* и *DWI MaRIA* у нашем клиничком раду биле поузданије у томе. Први пут до сада је начињено кластер груписање поменутих вредности на основу којих смо добили равномернију, очекивану расподелу узорака у групама у поређењу са *MaRIA* групама начињеним према смерницама из литературе и предложили нове *cut-off* вредности *MaRIA* за све три *MaRIA* и *DWI MaRIA* групе. Добијени квантификовани подаци засигурно представљају полазну основу за даља истраживања.

6. 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.

Место и датум:

Нови Сад, 21.9.2023. године

1. Проф. др Оливера Николић, редован професор

_____, председник

2. Проф. др Слађана Петровић, редован професор

_____, члан

3. Проф. др Дијана Нићифоровић, ванредни професор

_____, 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.