

ВЕЋУ ДОКТОРСКИХ СТУДИЈА

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата **Браниславе Јефтић**,
мастер инжењера електротехнике и рачунарства, студента докторских студија

Одлуком Наставно-научног већа Машинског факултета Универзитета у Београду број 1312/2 од 22.06.2017. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Браниславе Јефтић, мастер инжењера електротехнике и рачунарства, студента докторских студија Модула за Биомедицинско инжењерство на Машинском факултету Универзитета у Београду под насловом

„Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази спектроскопије“

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 Бранислава Јефтић, мастер инжењер електротехнике и рачунарства, уписала је прву годину докторских студија на Машинском факултету Универзитета у Београду школске 2010/11. године. На молбу кандидата Браниславе Јефтић, а сагласно члану 93. тачка 4. Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 186/16-пречишћен текст) и члана 36 Статута Машинског Факултета, Решењем број 2403/1 од 30.09.2016. године, Бранислави Јефтић је одобрен продужетак рока за завршетак студија за два семестра у школској 2016/2017. години.

По захтеву студента докторских студија Браниславе Јефтић, мастер инжењера електротехнике и рачунарства, број 608/1 од 18.03.2013. године, предлога ванр. проф. др Лидије Матије, ментора и сагласности Катедре за аутоматско управљање бр. 608/2 да јој се одобри пријава теме докторске дисертације и именује Комисија за оцену испуњености услова кандидата и научне заснованости теме докторске дисертације, Наставно-научно веће Машинског факултета Универзитета у Београду донело је Одлуку бр. 608/3 од 18.04.2013. којом се прихвата тема докторске дисертације под називом „Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази спектроскопије“, именује се ментор ванр. проф. др Лидија Матија и именује се Комисија за оцену испуњености услова кандидата и научне заснованости теме докторске дисертације у саставу:

1. др Лидија Матија, ментор, ванредни професор Машинског факултета у Београду
2. др Милена Папић-Обрадовић, коментор, научни сарадник ГАК Народни фронт Београд, научно-наставна база Медицинског факултета у Београду

3. др Радиша Јовановић, доцент Машинског факултета у Београду
4. др Срђан Рибар, доцент Машинског факултета у Београду
5. др Ђуро Коруга, редовни професор Машинског факултета у Београду

На основу извештаја Комисије бр. 608/4 од 26.04.2013. и одлуке Наставно-научног већа Машинског факултета у Београду под бројем 608/5 од 09.05.2013. године да се прихвата предлог о испуњености услова кандидата и о научној заснованости теме докторске дисертације докторанта Браниславе Јефтић, мастер инжењера електротехнике и рачунарства, поднет је захтев Машинског факултета Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду које је на седници одржаној 27.5.2013. донело Одлуку бр. 61206-2410/2-13 да се кандидату Бранислави Д. Јефтић, мастер инжењеру електротехнике и рачунарства, даје сагласност на предлог теме докторске дисертације под називом „**Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази спектроскопије**“ под менторством ванр. проф. др Лидије Матије. Закључком број 1201/1 од 07.06.2013. године, у вези са захтевом докторанта Браниславе Јефтић, мастер инжењера електротехнике и рачунарства, да јој се одобри израда докторске дисертације, одлуке Наставно-научног већа Машинског факултета о испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације и о именовану ментора, а на основу сагласности Већа научних области техничких наука Универзитета у Београду са седнице од 27.5.2013. године, одобрава се рад на теми докторске дисертације „**Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази спектроскопије**“, студента докторских студија Браниславе Јефтић, мастер инжењера електротехнике и рачунарства, а за ментора се именује ванр. проф. др Лидија Матија, за коментора др Милена Папић-Обрадовић, научни сарадник, ГАК народни фронт, наставно-истраживачка база Медицинског факултета у Београду.

На основу обавештења ванр. проф. др Лидије Матије, ментора, да је кандидат Бранислава Јефтић, мастер инжењер електротехнике и рачунарства, завршила докторску дисертацију под називом „**Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази спектроскопије**“, као и предлога Катедре за аутоматско управљање, Наставно-научно веће Машинског факултета Универзитета у Београду донело је Одлуку број 1312/2 од 22.06.2017. године о именовану Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације у саставу:

- др Лидија Матија (ментор), ванредни професор Машинског факултета Универзитета у Београду
- др Милена Папић-Обрадовић (коментор), научни сарадник ГАК Народни фронт, Начелник одељења за научно-истраживачку и образовну делатност
- др Александра Васић-Миловановић, редовни професор Машинског факултета Универзитета у Београду
- др Радиша Јовановић, ванредни професор Машинског факултета Универзитета у Београду
- др Јелена Мунћан, доцент Машинског факултета Универзитета у Београду

1.2. Научна област дисертације

Докторска дисертација Браниславе Јефтић под насловом „**Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази спектроскопије**“ припада области техничких наука - машинство, ужа научна област биомедицинско инжењерство, за коју је матичан Машински факултет Универзитета у Београду.

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

1.3. Биографски подаци о кандидату

Бранислава Д. Јефтић рођена је 7.02.1981. године у Београду, где је завршила Четврту београдску гимназију, природно-математички смер, са одличним успехом. 2008. године дипломирала је на Електротехничком факултету Универзитета у Београду, на одсеку за физичку електронику одбранивши рад на тему „*Мерна несигурност детектора јонизујућег зрачења*“ са оценом 10 (десет). Просечна оцена током основних академских студија је износила 8.16 (осам и 16/100). Одбраном мастер рада на тему „*Расподела притисака парцијалне скелетиране протезе са различитим ретинерима: ин витро студија*“ на Електротехничком факултету Универзитета у Београду, на модулу за Биомедицински и еколошки инжењеринг са оценом 10 (десет), стиче академско звање *Мастер инжењер електротехнике и рачунарства*. Просечна оцена током мастер студија износила је 10.00 (десет и 0/100). Рад под називом „*Систем за мерење притиска испод мобилних зубних надокнада*“ који је проистекао из Мастер рада кандидаткиње, награђен је сребрном медаљом са ликом Николе Тесле у области проналазаштва од стране Савеза проналазача и аутора техничких унапређења Београда 2010. године.

Школске 2010/2011. године Бранислава Јефтић уписује докторске студије на Машинском факултету Универзитета у Београду, на Модулу за биомедицинско инжењерство. Од јануара 2011. године Бранислава Јефтић је запослена на Машинском факултету Универзитета у Београду као истраживач приправник, да би одлуком бр. 21-231/4 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 21-1018/6 од 15.07.2016. године Бранислава Јефтић, мастер инжењер електротехнике и рачунарства, бива реизабрана у звање истраживач сарадник. У периоду од 2011. године до данас, као сарадник у настави, учествовала је у извођењу више предмета на Основним и Мастер академским студијама на Машинском факултету Универзитета у Београду, на модулу за Биомедицинско инжењерство при катедри за Аутоматско управљање: Основе биомедицинског инжењерства, Биомедицински софтвери, Обрада сигнала, Информационе технологије у медицини и Рана дијагностика канцера и меланома.

У досадашњем стручном и истраживачком раду учествовала је на два научно-истраживачка пројекта финансирана 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*“ и на пројекту ИИИ 45009 под називом „*Функционализација наноматеријала за добијање нове врсте контактних сочива и рану дијагностику дијабетеса*“. Такође, учествовала је и на пројекту формирања дигиталних предавања за MCAST универзитет, припремом и представљањем неколико модула.

Бранислава Јефтић говори течно енглески језик, а служи се француским и немачким језиком. 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 уџбеника.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација кандидата Браниславе Јефтић, мастер инжењера електротехнике и рачунарства, под насловом „**Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног**

тквива на бази спектроскопије“ изложена је на 168 страна, садржи 63 слике, 19 табела, 18 једначина и списак литературе са 96 наслова. Дисертација поред садржаја, скраћеница и номенклатуре, прилога и биографије, садржи следећих девет поглавља:

1. Увод
2. Преглед и анализа постојећег стања предмета изучавања
3. Уочавање проблема и циљеви истраживања
4. Материјал
5. Методе и технике
6. Протокол истраживања
7. Резултати
8. Дискусија
9. Закључак

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У поглављу *Увод* изнесени су основни подаци о карактеристикама епителних ткива са посебним освртом на карактеристике грлића материце и појаве карцинома. Како је скрининг, мониторинг и дијагностика грлића материце врло актуелна тема, како у свету тако и у Србији, то су обрађене и теме које се односе на узрочнике настанка обољења грлића материце. Такође, истакнут је значај биомедицинског инжењерства у раној дијагностици карцинома и организованих скрининг програма, како у развијеним, тако и у неразвијеним земљама.

У поглављу *Преглед и анализа постојећег стања предмета изучавања*, детаљно су приказане савремене дијагностичке методе: цитологија, цитологија на течној бази, колпоскопија, биопсија, хистопатологија и ХПВ ДНК тест. Дат је преглед различитих типова спектроскопских метода које су испитиване у савременим студијама као алтернативне дијагностичке методе и њихове перформансе постигнуте при оптичком испитивању епителног ткива.

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 постојећих метода за дијагностику карцинома грлића материце, као и предност молекуларних тестова као примарних скрининг тестова у односу на друге скрининг тестове, на основу чега су уочени главни проблеми и дефинисани циљеви истраживања. На основу обрађених података из литературе кандидат указује на велики јаз између развијених земаља и земаља у развоју по питању броја оболелих и умрлих од карцинома грлића материце. Неразвијене земље и земље у развоју далеко заостају за развијеним земљама у примени савремених метода дијагностике услед немогућности имплементације оваквих метода у своје здравствене системе. Конвенционалне дијагностичке методе су често скупе и захтевају развијену здравствену инфраструктуру. Стога се у неразвијеним окружењима најчешће користе једноставне методе које су недовољно прецизне. Наведени проблеми који се најбоље уочавају процентом броја оболелих од карцинома у неразвијеним земљама од 80% од укупног броја оболелих у свету, остављају простор за развијање нових дијагностичких метода и техника које би биле довољно једноставне и приступачне, и које би са довољно високом тачношћу детектовале абнормална стања ткива.

У поглављу *Материјал* описана је анатомија и физиологија епитела грлића материце, 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. Такође, истакнуте су предности испитивања бојених и небојених узорака грлића материце у дијагностици, с обзиром да су се у овим истраживањима први пут испитивали небојени узорци методом Оптомагнетне имицинг спектроскопије. Процедура Папаниколау теста налаже бојење размаза ћелија прецизно одређеним корацима, чиме се омогућава посматрање узорка под микроскопом и анализа и детекција абнормалних ћелија.

Оптомагнетна имицинг спектроскопија је у овим истраживањима примењена на узорке који су припремљени по Папаниколау процедури, али и на узорке који нису бојени.

У поглављу *Методe и технике*, представљена је метода коришћена у експерименталном делу: Оптомагнетна имицинг спектроскопија, основни принципи рада и уређај, као и различите методе машинског учења коришћене за класификацију узорака и оцену перформанси методе: Метода потпорних вектора, Стабла одлучивања, Анализа главних компоненти, *Naive Bayes* класификатор, *Kappa* статистика, *ROC* крива.

У поглављу *Протокол истраживања* дат је приказ плана извођења експерименталних мерења по фазама, где је укупно било четири фазе. Такође, дат је и укупан број снимљених узорака (Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт“ Београд) и обрађених узорака (Биомедицинско инжењерство, Лабораторија НаноЛаб, Машински факултет Универзитета у Београду).

У поглављу *Резултати* презентовани су резултати експерименталних истраживања у којима су узорци испитивани Оптомагнетном имицинг спектроскопијом. Оптомагнетни спектри добијени за карактеристичне представнике свих разматраних група узорака (II, III, IV, V Папаниколау група) дати су за бојене и за небојене узорке, при чему су разматране различите регије од интереса у сликама узорака, 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 узорака без промена и групу абнормалних случајева. Приказани су резултати за бинарну класификацију и за класификацију у четири класе. У последњем делу поглавља дат је алгоритам за одређивање биофизичког стања епитела и изглед корисничког интерфејса развијеног програма који одређује Оптомагнетни спектар разматраног узорка, а затим на основу обученог скупа додељује узорак у категорију нормалног односно абнормалног ткива. Резултати класификационих алгоритама указују на већу ефикасност модела класификације у случају небојених узорака у односу на бојене. Највећа постигнута тачност бинарне класификације небојених узорака ћелија грлића материце, коришћењем развијеног алгоритма и ОМИС методе у две групе, при чему једну групу чине узорци из II и III Папаниколау групе (здрово ткиво и благо инфламаторно), а другу узорци из IV и V Папаниколау групе (предканцерогено стање и карцином), износи 98.48%, са сензитивношћу од 83.33%, специфичношћу од 100%. Алгоритам који користи бинарну класификацију у наведене две групе, а базирану на *Naive Bayes* класификатору постигао је највећу тачност за бојене узорке од 74.85%, са сензитивношћу од 57.14% и специфичношћу од 76.98%.

У поглављу *Дискусија* детаљно су објашњени и интерпретирани резултати приказани у претходном поглављу, дат је одговор на претпоставке и оправдан приступ решавању задатка дисертације. Са критичким освртом на рад, указано је на предности коришћења појединих класификатора, при чему је предност дата коришћењу бинарног класификатора, док је класификација у четири класе обележена као недовољно задовољавајућа, услед добијених нижих процената интеркласне сензитивности и специфичности у односу на бинарну класификацију. На основу анализе резултата, показана је предност реализације алгоритма за одређивање биофизичког стања епителног ткива као алгоритма који има могућност разматрања како бојених тако и небојених узорака и који класификује узорке у две групе, при чему једна група означава здраве/нормалне узорке, а друга абнормалне случајеве.

У поглављу *Закључак* дат је приказ главних резултата истраживања добијених у току рада и донет је закључак о нивоу остварених циљева постављених на почетку истраживања као и научном доприносу резултата тих истраживања. Док је специфичност Папаниколау теста, који представља стандардни тест за скрининг карцинома грлића материце у развијеном свету који је довео до значајног пада броја оболелих и умрлих, висока (95-99%), сензитивност Папаниколау теста се креће у опсегу од 50% до 85% и доводи до постављања великог броја лажно негативних дијагноза. Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази Оптомагнетне имицинг спектроскопије развијен у овој докторској дисертацији

класификује узорке у две групе, при чему једну групу чине узорци из II и III Папаниколау групе, а другу узорци из IV и V Папаниколау групе које означавају карцином, постиже сензитивност од 57.14% и специфичност од 76.98% за бојене узорке и сензитивност од 83.33% и специфичност од 100% за небојене узорке. Постигнути резултати у овој докторској дисертацији указују на високу тачност детекције абнормалних стања помоћу развијеног алгоритма на бази спектроскопије која у случају како бојених тако и небојених узорака парира тачности Папаниколау методе, са акцентом на тачност постигнуту за небојене узорке која је веома висока, а за разлику од Папаниколау методе не подлеже субјективности лица који методу спроводи, с обзиром да је алгоритам базиран на Оптомагнетној имицинг спектроскопији аутоматизован.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Савремене методе за детекцију различитих стања епителног ткива се константно унапређују и развијају. Међутим, већина метода које се користе у развијеним земљама, а које су довеле до значајног пада процента оболелих и умрлих од карцинома, није доступна у слабије развијеним земљама где се јавља највећи број оболелих услед неадекватне инфраструктуре, недовољног броја обучених лекара и комплексности извођења скрининг програма који захтевају неколико узаступних посета пацијената лекарима у окружењима где већи део популације нема приступ здравственим установама. Такође, и даље постоје ограничења савремених метода која се огледају у нижим процентима тачности при чему се као последица јавља велики број лажно негативних дијагноза. Стога, постоји велика потреба за новим методама које би биле јефтиније, једноставније и ефикасније, како би се смањио број оболелих у неразвијеним земљама.

У докторској дисертацији је испитана примена нове методе, Оптомагнетне имицинг спектроскопије, у области детекције абнормалних стања епителног ткива и ране дијагностике карцинома грлића материце помоћу развијеног алгоритма за одређивање биофизичког стања епителног ткива. Такође, уводи се и испитивање небојених узорака, што представља иновацију у разматраној области и штеди време које је потребно да се добију резултати тестирања. 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 који је дат у посебном одељку докторске дисертације обухвата радове и књиге из области биомедицинског инжењерства, медицине и машинског учења и то: ране дијагностике карцинома, анатомије и физиологије, метода класификације и спектроскопије. Анализом списка литературе која је коришћена током израде докторске дисертације може се закључити да је кандидат имао на располагању и проучио доступну референтну литературу. Ова литература је кандидату послужила за формирање прегледа и анализу постојећег стања предмета изучавања, уочавање проблема и постављање циљева истраживања дисертације. У дисертацији је коришћено укупно 96 референци које су највећим делом савремени радови објављени у водећим међународним часописима.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Експерименталне методе коришћене у оквиру докторске дисертације подразумевале су мерење оптомагнетних карактеристика небојених и бојених узорака помоћу Оптомагнетне имицинг спектроскопије. Кандидат је експериментална мерења спроводио у ГАК „Народни Фронт“ и у лабораторији НаноЛаб на Машинском факултету у Београду. Оптомагнетна имицинг спектроскопија је у овој докторској дисертацији први пут коришћена за испитивање више од 2000 узорака размаза ћелија грлића материце. Резултати ових мерења коришћени су за дефинисање оптималних услова за спровођење даљих експеримената над биолошким узорцима овом методом, 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 ћелија епителног ткива Оптомагнетном имицинг спектроскопијом, и то у виду разматрања небојених и бојених узорака епителног ткива грлића материце.

Такође, на основу резултата добијених у овој докторској дисертацији приступило се изради савременије верзије постојећег уређаја Оптомагнетне имицинг спектроскопије за примену у раној дијагностици карцинома грлића материце. Ново решење обједињује ОМИС уређај са алгоритмом базираним на алгоритму развијеном у овој дисертацији и на тај начин представља аутоматизовану помоћну методу за рану детекцију карцинома грлића материце. Планира се пласирање новог ОМИС уређаја на тржиште земаља где би такав један аутоматизован скрининг тест, који не захтева посебну инфраструктуру, као помоћна метода могао да пружи информацију о томе да ли пацијента треба упутити на преглед конвенционалним методама или не.

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 користи расположиву литературу. Резултати докторске дисертације доказ су способности кандидата 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 канцера епителних ткива, и као таква дисертација представља научни допринос у области биомедицинског инжењерства. Метода Оптомагнетне имицинг

спектроскопије је нова метода за анализу интеракције видљиве светлости са материјалом, у овом случају биолошким узорцима, мерењем оптомагнетних спектра узорака. Примена Оптомагнетне имицинг спектроскопије за рану детекцију промена на епителном ткиву представља нови приступ у раној дијагностици канцера и као такав може се у литератури пронаћи у малом броју радова. У овој докторској дисертацији користе се резултати добијени експерименталном анализом релевантно великог броја узорака 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 алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива помоћу спектроскопије. Остварени научни допринос докторске дисертације огледа се у следећем:

- По први пут примењена је нова методологија испитивања ћелија епителног ткива која се заснива на испитивању небојених узорака Оптомагнетном имицинг спектроскопијом и дигиталној обради слике коришћењем алгорита спектралне конволуције.
- Експерименталном анализом утврђен је утицај бојења узорака на детекцију различитих стања епитела Оптомагнетном имицинг спектроскопијом.
- Статистичким прорачунима показано је да се у области примене Оптомагнетне имицинг спектроскопије у дијагностици карцинома грлића материце поред бојених узорака могу користити и небојени узорци, при чему је утврђена предност коришћења небојених узорака.
- 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 грлића материце.
- Развијен је алгоритам за одређивање биофизичког стања епитела грлића материце који на основу параметара из Оптомагнетног спектра раздваја случајеве карцинома *in situ* и инвазивног карцинома од осталих стања ткива. Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази оптомагнетне имицинг спектроскопије представља нов приступ у области дијагностике канцера и предлаже коришћење Оптомагнетне имицинг спектроскопије као нове методе и технике за испитивање ткива у циљу детекције малигних стања епитела и примене методе машинског учења за класификацију узорака. Имплементација оваквог система у здравствени систем земаља са високим процентом оболелих од карцинома грлића материце не захтева посебну инфраструктуру и могла би значајно да смањи трошкове и време испитивања.
- Развијен је графички кориснички интерфејс који омогућава да методу Оптомагнетне имицинг спектроскопије у дијагностици карцинома грлића материце користи медицинско особље без потребе за захтевном обуком, додатно олакшавајући на тај начин имплементацију методе у здравствени систем.
- На основу резултата истраживања спроведеног за потребе пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја из којег је произашла ова докторска дисертација, покренут је развој савременог, унапређеног и ефикасног уређаја за Оптомагнетну имицинг спектроскопију који ће у себи садржати имплементиран алгоритам за детекцију стања епителног ткива базиран на резултатима ове докторске

дисертације, са могућношћу приказивања резултата класификације бојених и небојених узорка ћелија грлића материце. Овај уређај је тренутно у фази тестирања, након чега ће уследити спровођење клиничке студије која би омогућила инвестиције у производњу и пласирање методе и уређаја на тржиште.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Научни доприноси представљају унапређење научних знања у поређењу са постојећим стањем из разлога што је први пут на статистички значајном броју од 2000 узорака размаза прикупљених ћелија из грлића материце спроведена анализа интеракције светлост-узорак новом методом Оптомагнетне имиџинг спектроскопије и извршена класификација два типа узорака (бојених и небојених) у циљу дефинисања алгорита за одређивање биофизичког стања епителног ткива помоћу спектроскопије.

Добијени резултати указују на потенцијал који Оптомагнетна имиџинг спектроскопија има у области скрининга, мониторинга и 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 имиџинг спектроскопије коришћен у овој докторској дисертацији представља новину у области ране дијагностике карцинома. Резултати класификације узорака на основу њихових оптомагних спектра указују на високи проценат тачности приликом раздвајања нормалних од абнормалних узорака. Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази Оптомагнетне имиџинг спектроскопије развијен у овој докторској дисертацији класификује узорке у две групе, при чему једну групу чине узорци из II и III Папаниколау групе, а другу узорци из IV и V Папаниколау групе које означавају карцином, и постиже сензитивност од 57.14% и специфичност од 76.98% за бојене узорке и сензитивност од 83.33% и специфичност од 100% за небојене узорке. Тачност класификације узорака алгорита на бази Оптомагнетне имиџинг спектроскопије за обојене узорке је у рангу тачности Папаниколау теста који постиже специфичност од 95-99%, али чија сензитивност варира у опсегу од 50-85% и умногоме зависи од стручности лица који га изводи. Међутим, Оптомагнетна имиџинг спектроскопија за небојене узорке, које иначе Папаниколау метода не може ни да ради, је бржа, резултат се добије за 10 минута (код Папаниколау теста чека се на резултат од неколико сати до неколико дана), јефтинија је за око 2.7 пута и има значајан позитивни психолошки ефекат, јер пацијенткиња не мора да буде у неизвесности око исхода резултата теста неколико дана.

Први пут су у овој докторској дисертацији испитивани небојени узорци ћелија грлића материце Оптомагнетном имиџинг спектроскопијом. Добијени резултати представљају оригиналан научни допринос. Поред наведеног, предност коришћења небојених узорака у односу на бојене огледа се у смањењу времена које је потребно за припрему узорака, као и у елиминисању грешака при дијагнози које се могу јавити као последица неадекватног бојења узорака.

4.3. Верификација научних доприноса

Научни допринос кандидата Браниславе Јефтић, мастер инжењера електротехнике и рачунарства верификован је следећим радовима:

Рад у међународном часопису, M23

1. **В. Јефтић**, Papic-Obradović M., Munčan J., Matija L., Koruga Đ., *Optomagnetic Imaging Spectroscopy Application in Cervical Dysplasia and Cancer Detection: Comparison of Stained*

and *Unstained Papanicolaou Smears*, Journal of Medical and Biological Engineering, 2017, doi: 10.1007/s40846-017-0255-z (IF 0.989)

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

Рад у часопису међународног значаја верификованог посебном одлуком, M24

3. M. Papić-Obradović, **B. Jeftić**, L. Matija, Papanicolaou Stained Cervical Smear Analysis Using Opto-Magnetic Imaging Spectroscopy, FME TRANSACTIONS, Vol. 44, No 2, 2016, pp. 212-216.

Саопштење са међународног скупа штампано у целини, M33

4. M. Papić-Obradović, 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

Саопштења на међународним скуповима штампана у изводу, M34

5. **B. Jeftić**, I. Hut, D. Mladenović, J. Munćan, Z. Golubović, D. Šarac, *Characterization of solid, viscoelastic and liquid materials by Opto-magnetic spectroscopy*, Thirteenth annual conference of the Materials Research Society of Serbia YUCOMAT, Book of Abstract, Herceg Novi, Montenegro, 2011, p. 136.
6. **B. Jeftić**, M. Papić-Obradović, L. Matija, *Cervical cancer detection by Opto-magnetic spectroscopy using pap smears*, Fifth international scientific conference Contemporary Materials 2012, Book of Abstract, Banja Luka, p. 117-118.
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. **B. Jeftić**, I. Hut, Đ. Koruga, *Opto-magnetic spectroscopy approach for the study of water memory phenomenon*, The fourth international symposium on neurocardiology NEUROCARD, Book of Abstract, Septembar 2012, Beograd, Srbija, p. 96, ISBN 978-973-169-200-5.
9. **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.
10. 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 .
11. M. Papić-Obradović, **B. Jeftić**, M. Đukić, L. Matija, Đ. Koruga, *Study of endometrial cancer with Optomagnetic spectroscopy*, Fourth International Medical Congress, September 2013, Portorož, Slovenia, p. 47-48.

12. 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.
13. **B. Jeftić**, M. Papić-Obradović, L. Matija, Dj. Koruga, Nanophysical approach of endocervical and exocervical smears characterization using Optomagnetic Imaging Spectroscopy, ITNANO 2015, Miločer, Crna Gora, 21-26 June 2015, p. 37-38 (usmeno izlaganje)
14. M. Papić-Obradović, **B. Jeftić**, A. Dragicević, J. Muncan, L. Matija, Dj. Koruga, Optomagnetic Imaging Spectroscopy in characterisation of cervical tissue and cancer detection using unstained sample approach, 18th ECCO - 40th ESMO European Cancer Congress, Vienna, Austria, 25-29 Septembar 2015, p. S130.
15. L. Matija, Đ. Koruga, **B. Jeftić**, Optomagnetic Imaging Spectroscopy in Medical Diagnosis: Cervical Cancer Detection Using Fresh Samples, BIT's 6th Annual World Congress of Nano Science & Technology, Singapur, 2016, p.460

Поглавље у књизи, М45

16. M. Papić-Obradović, **B. Jeftić**, *Citologija i fiziologija epitelnog tkiva grlića materice*, p. 27-33 u knjizi Rana dijagnostika kancera epitelnih tkiva, Papić – Obradović M. (ured.), Don Vas, Beograd, 2012, ISBN 978-86-87471-24-5
17. M. Papić-Obradović, **B. Jeftić**, *Postojeće metode i tehnike dijagnostikovanja kancera epitelnog tkiva grlića materice*, p. 87-100 u knjizi Rana dijagnostika kancera epitelnih tkiva, Papić – Obradović M. (ured.), Don Vas, Beograd, 2012, ISBN 978-86-87471-24-5
18. **B. Jeftić**, *Primena optomagnetne spektroskopije u ranoj dijagnostici kancera grlića materice*, p. 311-324 u knjizi Rana dijagnostika kancera epitelnih tkiva, Papić – Obradović M. (ured.), Don Vas, Beograd, 2012, ISBN 978-86-87471-24-5

Саопштење са скупа националног значаја штампано у целини, М63

19. M. Papić-Obradović, **B. Jeftić**, Đ. Koruga, *Primena optospektroskopije i optomagnetne spektroskopije u ranoj dijagnostici kancera grlica materice*, 57. Ginekološko-akušerska nedelja, Jun 2013, p. 590-603
20. M. Papić-Obradović, **B. Jeftić**, M. Đukić, L. Matija, Đ. Koruga, *Dijagnostika endometrijalnog karcinoma pomoću optomagnetne imidžing spektroskopije*, 58. Ginekološko-akušerska nedelja, Jun 2014.

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу прегледа и детаљне анализе садржаја и резултата истраживања докторске дисертације под називом „**Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази спектроскопије**“ кандидата Браниславе Јефтић, мастер инжењера електротехнике и рачунарства, 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 „**Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази спектроскопије**“ 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 имицинг спектроскопије за детекцију абнормалних стања ткива и развијањем алгоритма за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази оптомагнетне имацинг спектроскопије извео вредне закључке о потенцијалу примене ове методе у скринингу, као помоћне дијгностичке методе.

Сагласно томе, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Машинског факултета Универзитета у Београду да прихвати Реферат Комисије и упути га на усвајање Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду, а докторску дисертацију под називом „**Алгоритам за одређивање биофизичког стања епителног ткива на бази спектроскопије**“ кандидата Браниславе Јефтић, мастер инжењера електротехнике и рачунарства, изложи на увид јавности.

Београд, 27.06.2017.год.

Комисија за оцену и одбрану дисертације:

.....
Др Лидија Матија, ванредни професор,
(ментор), Универзитет у Београду,
Машински факултет

.....
Др Милена Папић-Обрадовић, научни
сарадник (коментор), ГАК Народни фронт,
Начелник одељења за научно-истраживачку
и образовну делатност

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

.....
Др Радиша Јовановић, ванредни професор,
Универзитет у Београду, Машински
факултет

.....
Др Јелена Мунђан, доцент, Универзитет у
Београду, Машински факултет