

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ:

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено: 7. 2018	Образац - 2
Орг. јед.	Број
18 / 4. 34 / 18	



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Nastavno- naučno vijeće Medicinskog fakulteta u Banjaluci

Датум именовања комисије: 19.02.2018. godine

Број одлуке: 18/3. 163/2018.

Састав комисије:

- | | | |
|--------------------------------|------------------|---------------------------------------|
| 1. Prof dr Vesna Ećim Zlojutro | Redovni profesor | Medicina, Ginekologija i opstetricija |
| Презиме и име | Звање | Научно поље и ужа научна област |
| UKC Banjaluka | | predsjednik |
| Установа у којој је запослен-а | | Функција у комисији |
-
- | | | |
|--------------------------------|-------------------|---------------------------------------|
| 2. Prof dr Nenad Lučić | Vanredni profesor | Medicina, Ginekologija i opstetricija |
| Презиме и име | Звање | Научно поље и ужа научна област |
| UKC Banjaluka | | član |
| Установа у којој је запослен-а | | Функција у комисији |
-
- | | | |
|--|-------------------|---------------------------------------|
| 3. Prof dr Feđa Omeragić | Vanredni profesor | Medicina, Ginekologija i opstetricija |
| Презиме и име | Звање | Научно поље и ужа научна област |
| Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli | | član |
| Установа у којој је запослен-а | | Функција у комисији |

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Amir (Hamza) Asotić

2. Датум рођења: 05.01.1958.

Мјесто и држава рођења: Vara-Sjenica, Srbija

II.1 Основне студије

Година уписа:

Година завршетка:

Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Univerzitet u Sarajevu

Факултет/и: Medicinski fakultet

Студијски програм: opšti

Звање: doktor medicine

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа:

Година завршетка:

Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Univerzitet u Tuzli

Факултет/и: Medicinski fakultet

Студијски програм: postdiplomske studije opšti smjer

Звање: Magistar medicinskih nauka

Научна област: Ginekologija, opstetricija i citologija

Наслов завршног рада: Prisustvo HPV infekcije kod pacijentica sa premalignim cervikalnim neoplazijama

II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: _____

Студијски програм: _____

Број ЕЦТС до сада остварених:

Просјечна оцјена током студија:

II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија ¹
1.	Amir Asotic, Suada Taric, Jasminka Asotic. <i>Korelacija cervikalnog brisa i patohistološkog nalaza</i> . Med Arch. 2014 Apr; 68(2): 106–109.	
Кратак опис садржине: Cilj istraživanja je bio analiza korelacije između abnormalnog PA nalaza i PH dijagnoze kod ispitanica u periodu od 01.01.2009 – 31.12.2011. Kod svih pacijentica prethodno je urađen kolposkopski pregled i PA test. Kod pacijentica sa abnormalnim citološkim nalazom urađena je biopsija grlića maretice, a materijal poslat na PH analizu. Došli smo do sljedećih zaključaka: ukupan broj L-SIL i H-SIL nalaza iznosio je 395(6,20%) u odnosu na ostale citološke nalaze 5894(92,44%). Starosna dob pacijentica sa L-SIL i H-SIL bila je 29 godina. Statistička analiza je pokazala pozitivan trend da sve mlađe osobe imaju L-SIL i H-SIL citološki nalaz, tako da je prosječna dob ispitanica u 2011 godini 31,12 ± 9,12 godina.		
Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ <u>ДЈЕЛИМИЧНО</u>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Amir Asotic, Suada Taric, Jasminka Asotic. <i>Učestalost L-SIL i H-SIL nalaza kod HPV pozitivnih pacijentica</i> . Mater Sociomed. 2014 Apr; 26(2): 90–92.	
Кратак опис садржине: U ovom radu ispitivali smo učestalost i tip abnormalnih citoloških nalaza kod pacijentica HPV pozitivnih i HPV negativnih. Koristili smo podatke o ukupnom broju pregleda, vrsti pregleda, rezultata citološke i patohistološke dijagnostike te nalaza HPV tipizacije u periodu od 01.01.2009 – 31.12.2011 god. u GAK-UKC Sarajevo. U tom periodu ukupan broj L-SIL i H-SIL nalaza iznosio je 395(6,20%) u odnosu na ostale citološke nalaze 5894(92,44%). Najveći broj HPV pozitivnih ispitanica imalo je CIN 1 patohistološku dijagnozu 2501(43,10%), a zatim CIN 2 162(27,93%), sa CIN 3 bilo je 149(25,69%), CIS je imalo 3(0,52%), a uredan nalaz je imalo 16(2,76%) pacijentica. Dokazano je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti pozitivnih HPV briseva u odnosu na postavljenu dijagnozu. Najveći procenat L-SIL i H-SIL nalazio se u 2010 godini iznosio je 9,5% a najmanji 2009 god. 4,34% a najveći broj HPV pozitivnih pacijentica imalo je CIN 1 dijagnozu 43,10%.		
Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ <u>ДЈЕЛИМИЧНО</u>		

Да ли кандидат испуњава услове?

ДА

НЕ

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРА

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Ime, srednje ime i prezime

Nenad (Tomo) Lučić

Datum i mjesto rođenja

02. maj 1953, Tuzla

Ustanove u kojima je bio zaposlen

1978-1980. Dom zdravlja Banja Luka

1980-1982. Dom zdravlja Poreč, Kotor Varoš i Čelinac

1981-do danas Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Banja Luka

Zvanja i radna mjesta

Docent, Medicinski fakultet,

Specijalista ginekologije i akušerstva na Odjeljenju ginekološke operative, Klinički centar Banja Luka

Naučna/umjetnička oblast

Ginekologija, opstetricija i reproduktivna medicina

Članstvo u naučnim i stručnim organizacijama ili udruženjima

Društvo doktora medicine Republike Srpske

Komora doktora medicine Republike Srpske

Udruženje ginekologa i opstetričara Republike Srpske

Udruženje ginekologa i akušera Srbije, Crne Gore i Republike Srpske

Udruženje za ginekološku onkologiju Srbije

Udruženje ginekološke endoskopije BiH

European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)

Osnovne studije

Naziv institucije: Medicinski fakultet u Beogradu

Mjesto i godina završetka: Beograd, 1978.

Magistarske studije

Naziv institucije: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Mjesto i godina završetka: Zagreb, 1987.

Naziv magistarskog rada: „*Uticaj stresa na disfunkcionalno krvarenje materice na području zahvaćenom ratom*“

Uža naučna/umjetnička oblast: Ginekologija, opstetricija i reproduktivna medicina.

Doktorske studije

Naziv institucije : Medicinski fakultet u Banjoj Luci

Mjesto i godina završetka: Banja Luka, 2004.

Naziv disertacije: „*Enzimi antioksidativne zaštite u normalnom tkivu endometrijuma, hiperplastičnom i karcinomu endometrijuma*“

Uža naučna/umjetnička oblast: Ginekologija, opstetricija i reproduktivna medicina

Prethodni izbori u nastavna i naučna zvanja (institucija, zvanje i period)

Medicinski fakultet Banja Luka, asistent 1991-2002.

Medicinski fakultet Banja Luka, viši asistent 2002-2006.

Medicinski fakultet Banja Luka, docent 2006-2011.

Medicinski fakultet Banja Luka, vanredni profesor 2011-do sada

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Lučić N., Ećim -Zlojutro V. , Antonić Z. , Grahovac S, Rodić A..SURGICAL TREATMENT , WERTHEIM – MEIGS OF CERVICAL CANCER. 13 th Bienial Meeting International Gynecologyc Cancer Society(IGCS 2010).Prague , October 23- 26, 2010.
2.	Lučić N. Antonić Z. Ećim V. Grahovac S. Jeftović R.Draganović D. Čančarević – Đajić B. Rodić A. Importance of the Cytoplasmatic super-oxide dismutase in the Normal Tissue of the Endometrium and the Endometrium Carcinoma. Medicinski Arhiv 2011, volumen 65, broj 4: 243 – 246 .
3.	Nenad Lučić , Snježana Miličević.The Activity of Mitochondrial Superoxide Dismutase in Normal and Pathological Endometrijum and Correlation with the Hormonal Status of Women. Medicinski Arhiv 2011, volumen 65 , broj 6; 337 – 341.
4.	N. Lučić . Z Antonić . V. Ećim – Zlojutro . S. Grahovac . Importance lipid hydroperoxides in the normal tissue ef endometrijum and endometrijum carcinoma . FIGO . Roma October 2012 , 5630-5631.
5.	N Lučić , D Draganović , S Sibinčić, Ž Kisić, Z Antonić , B Čančarević – Đajić . Značaj veličine tumora i limfovaskularne invazije u diseminaciji pelvičnih limfatika kod karcinoma grlića materice .5. Međunarodni Kongres Doktora Medicine Republike Srpske . Teslić 9-11 Novembar 2017 ; 81 – 87.

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Uloga oksidativnog stresa u natanku cervikalne intraepitelijalne neoplazije i invazivnog karcinoma grlića materice

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

IV.2 Предмет истраживања

Planirano istraživanje se bavi određivanjem markera oksidativnog stresa tj. TBARS-a u bioptičkom tkivu i u serumu bolesnica sa CIN-om i invazivnim karcinomom grlića materice u odnosu na kontrolnu grupu, te da li postoji korelacija između markera oksidativnog stresa i progresije bolesti.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе

Brojni su faktori za nastanak CIN i karcinoma grlića materice, kao što su polno prenosive bolesti (HPV), rano otpočinjanje seksualnih odnosa, broj partnera, rana dob prvog poroda, broj poroda, pušenje, imunosupresija, kao i genetska predispozicija. Pored brojnih fakotra rizika koji se dovode u vezu sa ovim oboljenjima i za oksidativni stres se može reći da zauzima značajno mjesto u njihovoj patogenezi. Oksidativni stres se definiše kao stanje u kome postoji neravnoteža između stvaranja slobodnih radikala i njihovog neutralisanja od strane antioksidativne zaštite organizma. Slobodni radikali su atomi, molekuli ili joni koji sadrže barem jedan nesparen elektron u spoljašnjem

elektronskom omotaču što ga čini veoma reaktivnim, nestabilnim, te imaju visok energetska potencijal. Slobodni radikali se vežu za molekule sa kojima dolaze u kontakt, posebno proteine (oksidacija proteina), lipide (lipidna peroksidacija). Kao posljedica toga nastaju burne reakcije i oštećenja ćelija, koja brže stare i ulaze u degenerativne promjene.

Slobodni radikali se stalno stvaraju u organizmu u minimalnim koncentracijama i imaju fiziološku ulogu. U novije vrijeme, slobodne radikale zovu i reaktivne vrste. Radikalne vrste kiseonika (alkoksil radikal, hidroksil radikal). Iako postoji široka lepeza markera oksidativnog stresa, koncentracija tiobarbiturne kiseline reaktivne supstance (TBARS) se dosta koristi u određivanju njegovog nivoa.

Literatura

1. Vitković L, Mijović M, Vukićević D, Đerković B, Mitić N, Ilić A, Trajković G, Jakovljević S. Histološko-citološka korelacija nalaza i puozdanosti Papanikolau testa u otkrivanju premalignih i malignih promjena na grliću materice. *PRAXIS MEDICA* 2015; 44 (1) 23-31.
2. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1465-71.
3. Silva IF, Koifman RJ, Koifman S, Mattos IE. Natural History of Precancerous Cervical Lesions: an Exploratory Study of a Cohort of Women from Rio de Janeiro - RJ, Brazil. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2012; 58(3): 369-378.
4. Bentley, J. The Society of Canadian Colposcopists. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. SOGC Clinical Practice Guideline no. 284, December 2012. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2012; 34: 1188-1202.
5. Audy-Jurković S, Anita Grgurević-Batinica S, Mahovlić V, Krivak I. Gynecologic cytology – cervix uteri. *Gynaecol Perinatol* 2003;12(1):1-9.
6. Kim SC, Gillet VG, Feldman S, Lii H, Toh S, Brown JS, Katz JN, Solomon DH, Schneeweiss S. Validation of claims-based algorithms for identification of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(11):1239-44.
7. Tao L, Han L, Li X, Gao Q, Pan L, Wu L, Luo Y, Wang W, Zheng Z, Guo X. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. *BMC Public Health.* 2014 Nov 19;14:1185.
8. Milutin Gašperov N, Grce M. Cervical cancer and DNA methylation. *MDEIX*; 2013 (104/105): 234-239.
9. Lu Q, Ma D, Zhao S. DNA methylation changes in cervical cancers. *Methods Mol Biol.* 2012;863:155-76.
10. Xiaolei Li, Zhiqiang Wu, Yao Wang, Qian Mei, Xiaobing Fu, Weidong Han. Characterization of Adult α - and β -Globin Elevated by Hydrogen Peroxide in Cervical Cancer Cells That Play A Cytoprotective Role Against Oxidative Insults. *PLoS One.* 2013; 8(1): e54342.
11. Kim B, Kim HS, Jung EJ, Lee JY, K Tsang B, Lim JM, Song YS. Curcumin induces ER stress-mediated apoptosis through selective generation of reactive oxygen species in cervical cancer cells. *Mol Carcinog.* 2016 May;55(5):918-28.
12. Filippova M, Filippov V, Williams VM, Zhang K, Kokoza A, Bashkirova S, Duerksen-Hughes P. Cellular levels of oxidative stress affect the response of cervical cancer cells to chemotherapeutic agents. *Biomed Res Int.* 2014;2014:574659.
13. Feng Y, Wang X. Antioxidant therapies for Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:472932.
14. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2015 Jan;30(1):11-26.
15. Ortuño-Sahagún D, Pallàs M, Rojas-Mayorquín AE. Oxidative stress in aging: advances in proteomic approaches. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:573208.
16. Rahman T, Hosen I, Towhidul Islam MM, Shekhar HU. Oxidative stress and human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology.* 2012; 3:997-1019.
17. Đukić MM. Oksidativni stres. Slobodni radikali, prooksidansi, antioksidansi. Mono i Manjana. Beograd, 2008.
18. Poljsak B, Šuput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:956792.

19. Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv.*, 2015;5:27986-28006.
20. Godic A, Poljšak B, Adamic M, Dahmane R. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:860479.
21. Ho E, Karimi Galougahi K, Liu CC, Bhindi R, Figtree GA. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol.* 2013 Oct 8;1:483-91.
22. Stanković M, Radovanović D. Oksidativni stres i fizička aktivnost. *SportLogia* 2012, 8(1), 1–10.
23. Yücel AF, Kemik O, Kemik AS, Purisa S, Tüzün IS. Relationship between the levels of oxidative stress in mesenteric and peripheral serum and clinicopathological variables in colorectal cancer. *Balkan Med J.* 2012 Jun;29(2):144-7.
24. Raghavan S, Subramaniyam G, Shanmugam N. Proinflammatory effects of malondialdehyde in lymphocytes. *JLB.* 2012;92:1055-1067.
25. Salzman R, Pácal L, Tomandl J, Kanková K, Tóthová E, Gál B, Kostřica R, Salzman P. Elevated malondialdehyde correlates with the extent of primary tumor and predicts poor prognosis of oropharyngeal cancer. *Anticancer Res.* 2009; 29(10):4227-31.
26. Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncol.* 2012;2012:137289.
27. Klaunig JE, Kamendulis LM, Hoyer BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Pathol.* 2010;38(1):96-109.
28. Ganesamoni R, Bhattacharyya S, Kumar S, Chauhan A, Mete UK, Agarwal MM, Mavuduru R, Kaushik G, Mandal AK, Singh SK. Status of oxidative stress in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2012;187(4):1172-6.
29. Denu RA, Hematti P. Effects of Oxidative Stress on Mesenchymal Stem Cell Biology. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016: 2989076.
30. Zimmerman R, Cerutti P. Active oxygen acts as a promoter of transformation in mouse embryo C3H/10T1/2Cl8 fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:2085-2087.
31. Lee CH, Yu HS. Role of mitochondria, ROS, and DNA damage in arsenic induced carcinogenesis. *Front Biosci (Schol Ed).* 2016;8:312-20.
32. Toyokuni S. Oxidative stress as an iceberg in carcinogenesis and cancer biology. *Arch Biochem Biophys.* 2016 Apr 1;595:46-9.
33. Li L, Chen F. Oxidative stress, epigenetics, and cancer stem cells in arsenic carcinogenesis and prevention. *Curr Pharmacol Rep.* 2016;2(2):57-63.
34. Perrone S, Lotti F, Geronzi U, Guidoni E, Longini M, Buonocore G. Oxidative Stress in Cancer-Prone Genetic Diseases in Pediatric Age: The Role of Mitochondrial Dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:4782426.
35. Lu J, Li W, Du X, Ewert DL, West MB, Stewart C, Floyd RA, Kopke RD. Antioxidants reduce cellular and functional changes induced by intense noise in the inner ear and cochlear nucleus. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2014 Jun;15(3):353-72.
36. Naumenko EA, Ahlemeyer B, Baumgart-Vogt E. Species-specific differences in peroxisome proliferation, catalase, and SOD2 upregulation as well as toxicity in human, mouse, and rat hepatoma cells induced by the explosive and environmental pollutant 2,4,6-trinitrotoluene. *Environ Toxicol.* 2016; 10.1002/tox.22299.
37. Gerasimenko MN, Titova NM, Zukov RA, Dykhno YA, Peretoka ES. Lipid peroxidation and antioxidant system in erythrocytes of patients with renal cell carcinoma. *Bull Exp Biol Med.* 2013;154(6):728-30.
38. Liu J, Wang Z. Increased Oxidative Stress as a Selective Anticancer Therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:294303.
39. Di Domenico F, Foppoli C, Coccia R, Perluigi M. Antioxidants in cervical cancer: chemopreventive and chemotherapeutic effects of polyphenols. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(5):737-47.
40. Smita K, Naidu MSK, Suryakar AN, Swami SC, Katkam RV, Kumbar KM. Oxidative stress and antioxidative status in cervical cancer patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry,* 2007; 22 (2) 140-144.
41. Looi ML, Mohd Dali AZ, Md Ali SA, Wan Ngah WZ, Mohd Yusof YA. Oxidative damage and antioxidant status in patients with cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma of the cervix.

- Eur J Cancer Prev. 2008 Nov;17(6):555-60.
42. Srivastava S, Natu SM, Gupta A, Pal KA, Singh U, Agarwal GG, Singh U, Goel MM, Srivastava AN. Lipid peroxidation and antioxidants in different stages of cervical cancer: Prognostic significance. Indian J Cancer. 2009;46(4):297-302.
 43. Carrero Y, Callejas D, Alaña F, Silva C, Mindiola R, Mosquera J. Increased vascular endothelial growth factor expression, CD3-positive cell infiltration, and oxidative stress in premalignant lesions of the cervix. Cancer. 2009;115(16):3680-8.
 44. Didziapetrienė J, Smailyte G, Bublevis J, Kazbariene B, Kasiulevicius V, Stukas R. Relationship of MDA plasma concentrations to long-term survival of breast cancer patients. Tumori. 2014;100(3):333-7.
 45. Rao GM, Rao AV, Raja A, Rao S, Rao A. Lipid peroxidation in brain tumors. Clin Chim Acta. 2000;302:205e11.
 46. Honglertsakul C; Opanuraks J; Kittikowit W; Boonla C; Wunsuwan R; Tosukhowong, P. Increased Urinary Excretions of Oxidative Stress Biomarkers and Sialic Acid Associated with Severity of Bladder Tumors. The THAI Journal of SURGERY 2007; 28:133-137.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

IV.4 Циљеви истраживања

Циљ истраживања је:

Да се утврди постојање корелације између оксидативног стреса и патолошког тежине лезија грлића материце (CIN 1, CIN 2, CIN3, CIS и инвазивног карцинома грлића материце).

Да би се остварио циљ постављени су следећи задаци:

1. Одreditи ниво TBARS-а у серуму у групама болесница са цервикалним интраепителјалним неоплазијама (CIN 1, CIN 2, CIN 3), у групи болесница са CIS-ом и са инвазивним карциномом грлића материце, као и контролној групи болесница које немају цервикалну интраепителјалну неоплазију, CIS, нити инвазивни карцином грлића материце.
2. Одreditи ниво TBARS-а у биоптичком ткиву у групама болесница са цервикалним интраепителјалним неоплазијама (CIN 1, CIN 2, CIN 3), у групи болесница са CIS и са инвазивним карциномом грлића материце, као и контролној групи болесница који немају цервикалну интраепителјалну неоплазију, CIS, нити инвазивни карцином грлића материце.
3. Испитати специфичност и сензитивност маркера оксидативног стреса у процени стадија болести код болесница са цервикалним интраепителјалним неоплазијама (CIN 1, CIN 2, CIN 3), са CIS и са инвазивним карциномом грлића материце.

Циљеви истраживања су одговарајући? ДА

НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

Stepen patohistološke lezije je upravo proporcionalan težini oksidativnog stresa.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

IV.6 Очекивани резултати

Очекујемо да ће резултати предложеног истраживања дати допринос бољем познавању улоге оксидативних оштећења у патогенеzi премалигних и малигних промена грлића материце.

Резултати ове студије могли би дати допринос и у примјени маркера оксидативног стреса у диференцијалној дијагностици различитих стадија премалигних и малигних обољења грлића материце.

Резултати овог истраживања могли би отворити нове перспективе у терапијској примјени антиоксиданаса са

ciljem prevencije ili smanjenja postojećih oštećenja kod različitih stadija premalignih i malignih oboljenja grlića materice.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос?

ДА НЕ

IV.7 План рада и временска динамика

Prospektivnom studijom biće obuhvaćene bolesnice kod kojih će se uraditi citološki pregled na malignitet (Papanicolaou) u Ginekološko-akušerskoj klinici u Sarajevu.

U slučajevima citološki i kolposkopski suspektih i pozitivnih nalaza uradiće se biopsija grlića materice kao i uzimanje uzorka krvi iz kubitalne vene.

Dio biopsijskog materijala se šalje na PH-verifikaciju, a dio se čuva u frižideru na -20° do dobijanja PH dijagnoze.

Nakon PH-verifikacije biopsijski materijal koji je čuvan na temperaturi -20° i serum koristiće se za određivanje TBARS spektrofotometrijskom metodom na PMF- Univerziteta u Sarajevu.

Za dijagnostičke postupke koristiće se procedure i uređaji koji su u rutinskoj upotrebi u Ginekološko-akušerskoj klinici u Sarajevu.

U skladu sa temom ispitaće se koliko oksidativni stres ima značajan uticaj na razvoj intraepitelijalnih neoplazija i karcinoma grlića materice i da li jačina oksidativnog stresa utiče na stepen razvoja ovih promjena.

Rezultati će biti obrađeni i analizirani statističkim metodama koristeći računarski program SPSS (SPSS-Statistical Package for Social Sciences) računarski program za statističke analize verzija 16.0. Rezultati će biti izraženi kao srednja vrijednost ($\bar{x}$) i standardna devijacija (SD), te kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila).

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА НЕ

IV.8 Метод и узорак истраживања

Studija je dizajnirana kao klinička, prospektivna, kontrolisana studija. U istraživanje će biti uključeno 240 ispitanica podjeljenih u dvije grupe i to:

Eksperimentalnu grupu koja će uključiti 200 bolesnica, kod kojih se nakon ginekološkog pregleda, nalaza kolposkopije i PAPA testa potvrdi indikacija za uzimanje biopsije grlića materice, kao i uzimanje uzorka krvi iz kubitalne vene bolesnice. Patohistološkom analizom se utvrde promjene CIN 1, CIN 2, CIN 3, CIS ili invazivni karcinom grlića materice;

Kontrolnu grupu koja će uključiti 40 bolesnica, kod kojih se uzme biopsija grlića materice i krv iz kubitalne vene. Patohistološki se potvrdi uredan nalaz biopsije, odnosno da bolesnice nemaju CIN 1, CIN 2, CIN 3, CIS i invazivni karcinom grlića materice. Indikacija za uzimanje biopsije je postavljena iz drugih razloga. Bolesnice kontrolne grupe prema dobi će odgovarati eksperimentalnoj grupi.

Bolesnice iz eksperimentalne grupe će na osnovu stadija oboljenja (CIN, CIS i invazivni karcinom grlića materice) biti podijeljene u pet podgrupa, a svaka podgrupa bolesnica uključit će po 40 bolesnica:

- sa CIN 1,
- sa CIN 2,
- sa CIN 3,
- sa CIS,
- sa invazivnim karcinomom grlića materice.

Metod rada

Istraživanje će obuhvatiti 240 bolesnica koje će biti podijeljene u eksperimentalna grupa (200 bolesnica) i kontrolna grupa (40 bolesnica).

Kod ispitanica iz eksperimentalne grupe nakon uzete anamneze provodiće se dijagnostičke procedure koje imaju za cilj verifikaciju cervikalnih intraepitelijalnih neoplazija, carcinoma *in situ* i invazivnog karcinoma grlića materice. Dijagnostičke procedure kod tih bolesnica će obuhvatiti fizikalni, ginekološki i kolposkopski pregled, uzimanje brisa za PAPA test i njegovo očitavanje, čime će se postaviti indikacija za uzimanje biopsije kod ovih bolesnica. Kod ispitanica kontrolne grupe biće drugi kriterijumi za uzimanje biopsije, koji ne ukazuju na premaligne i maligne promjene na grliću materice. Jedan dio uzetog bioptata će se patohistološki analizirati na Institut za patologiju Univerziteta u Sarajevu u svrhu detekcije premalignih i malignih promjena na grliću materice, a drugi dio bioptata će se odmah staviti i čuvati u ledu. Nakon patohistološke potvrde određenih stadija bolesti kod bolesnica iz eksperimentalne grupe, u studiju će se uključivati bolesnice iz ove grupe, kojima će se određivati drugi dio bioptata (koji je čuvan u ledu) u procjeni oksidativnog stresa. Kod kontrolne grupe će bioptat takođe biti analiziran na oksidativni stres.

Svim bolesnicama eksperimentalne grupe kod kojih bude verifikovana CIN, CIS i invazivni karcinom grlića materice uzeće se 5 mililitara (mL) krvi venepunkcijom iz kubitalne vene za biohemijske analize u procjeni oksidativnog stresa. Isti postupak će biti urađen i kod bolesnice kontrolne grupe koje nemaju dijagnostikovane CIN, CIS i invazivni karcinom grlića materice. Analize će se uraditi na Institutu za kliničku hemiju i biohemiju, te na Odsjeku za hemiju Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Sarajevu.

U okviru rada analiziraće se starosna dob, paritet i prekidi trudnoće bolesnica. Sve bolesnice eksperimentalne grupe i kontrolne grupe biće podijeljene prema starosnoj dobi na pet grupa: I grupa do 20 godina, II grupa od 21-30 g, III grupa od 31-40 g, IV grupa od 41-50 g i V grupa preko 51 g. Analiziraće se i paritet: nulipare ili pluripare, kao i da li su imale ili ne abortuse.

Sve bolesnice eksperimentalne i kontrolne grupe će biti detaljno upoznate sa procedurom istraživanja nakon čega će se tražiti pismena saglasnost za učešće u projektu (Obrazac informiranog pristanka bolesnica u prilogu).

Uzimanje uzoraka krvi

Krv za laboratorijske pretrage svim bolesnicama uzet će se u ranim jutarnjim časovima na tašte, zbog mogućeg uticaja na ispitivane humoralne markere. Uzimaće se 5 mL krvi venepunkcijom kubitalne vene u Centralnom laboratoriju za kliničku biohemiju Kliničkog Centra Univerziteta u Sarajevu. Nakon koagulacije uzorka krvi u trajanju od 20 minuta, uzorak krvi će se centrifugirati 15 minuta na 10.000 obrtaja, te se izdvojiti 200 mL seruma za analizu, TBARS-a. Tako odvojen serum će biti pohranjen u zamrzivač pri temperatura od -80°C i čuvan do momenta određivanja (Odsjeku za hemiju Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Sarajevu).

Kolposkopski pregled sa Šilerovom probom

Kolposkopski pregled grlića radit će se binokularnim kolposkopom (Olympus, Type KLP 21) sa uvećanjem od 10 do 40 puta. U prvom dijelu ovog pregleda koristit će se 3% rastvor sirćetne kiseline koji otklanja mukus i čini promjene bolje vidljivim. Drugi dio pregleda će činiti Šilerova proba. Premazivanje grlića materice vršit će se Lugolovim rastvorom joda, pri čemu jod reaguje sa glikogenom ćelija skvamoznog epitela i boji se tamnobraon (Sch. pozitivna proba), što ukazuje na zdrav epitel, dok izmjenjen epitel zbog nedostatka glikogena ostaje potpuno nebojen ili se slabo boji (Sch. negativna proba). Kolposkopskim pregledom će se diferencirati normalne od pre ili patoloških promjena na površini grlića materice.

Biopsija grlića materice

Biopsija grlića materice sa kolposkopijom i eksfolijativnom citologijom (PAPA test) predstavljaju trias koji nam je dovoljan da sa sigurnošću postavimo dijagnozu promjene na grliću materice. Za dobru dijagnostiku važno je da se uvijek uradi ciljana biopsija pod kontrolom kolposkopa u prelaznoj zoni, što znači da uzorak mora da sadrži atipično, izmjenjeno tkivo, zonu metaplazije, normalan skvamozan i

cilindričan epitel kao i stromu grlića materice. Nakon uzimanja bioptata pomoću specijalnih kliješta za biopsiju, jedan dio tkiva bioptata se ispere u 0,9% fiziološkom rastvoru i ostavi na temperaturi od -20°C, a drugi dio tkiva bioptata se šalje na patohistološku analizu koja će se vršiti na Institutu za patologiju KCUS.

Patohistološka obrada

Tkivo grlića materice dobijeno biopsijom grlića materice se obrađuje tehnikom dehidracije (70% alkoholom), bistrenja (ksilolom), te uklapanjem u parafinske blokove radi lakšeg rezanja. Reže se mikrotomom na debljinu 10 mikrometara, a potom prebacuju na stakalce i prebojava HE, nakon čega se posmatra svjetlosnim mikroskopom najvećeg uvećanja do 1.000x. Patohistološka obrada radit će se na Institutu za patologiju KCUS. Na osnovu patohistološkog nalaza možemo dobiti sljedeće nalaze: razne zapaljenske promjene; CIN 1; CIN 2; CIN 3; Ca *in situ*; početni mikroinvazivni planocelularni carcinom; invazivni planocelularni carcinom; adenocarcinoma endocerviksa. U zavisnosti od stadija bolesti preduzimaju se odgovarajuće mjere liječenja.

Postupak određivanja TBARS iz uzroka krvi i tkiva

Analiza krvi i bioptata u obje grupe eksperimentalne i kontrolne grupe na biomarkere oksidativnog stresa biće urađena spektrofotometrijskom metodom na osnovu koncentracije MDA produkta lipidne peroksidacije. Princip ove skrining metode je da dva molekula TBARS-a reaguju sa MDA i grade kompleks, koji se spektrofotometrijski određuje mjerenjem na 532 nm (Perkin-Elmer Lambda 25UV/Vis spektrofotometar). TBARS će iz uzoraka tkiva i krvi biti ekstrahovan glacijalnom acetatnom kiselinom nakon taloženja interferirajućih proteina sa trihlor-sirćetnom kiselinom (TCA). Nivo TBARS-a je određen kao ekvivalent standarda MDA, u skladu s preporukom proizvođača (Oxi Selekt TBARS Analiza Kit – MDA kvantifikacija).

Svi rezultati će biti izražavani kao $\mu\text{M/g}$ uzorka, a preračunavati na osnovu konstruisane kalibracione krive.

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Sprovođit će se u Ginekološko- akušerskoj klinici, Insitutu za patologiju UKC Sarajevo i Prirodno-matematičkom fakultetu Univerziteta u Sarajevu. Studija će se sprovesti u skladu sa Helsinškom deklaracijom, uz odobrenje etičkog komiteta KC Sarajevo i u skladu sa nacionalnim zahtjevima za sprovođenje kliničkih ispitivanja na ljudima.

Oprema

- Binokularnim kolposkopom (Olympus, Type KLP 21) sa uvećanjem od 10 do 40 puta.
- Perkin-Elmer Lambda 25UV/Vis spektrofotometar.

Услови за експериментални рад су одговарајући? ДА

НЕ

IV.10 Методе обраде података

Rezultati su obrađeni analizirani statističkim metodama koristeći računarski program SPSS (SPSS-Statistical Package for Social Sciences) računarski program za statističke analize) verzija 16.0. Rezultati će biti izraženi kao srednja vrijednost (X) i standardna devijacija (SD), te kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila). Za testiranje značajnosti razlike u odstupanju od normalne distribucije koristit će se Shapiro-Wilkov test. Rezultati će biti analizirani ANOVA testom za varijable koje budu ispunjavale uslove za primjenu, odnosno odgovarajućim neparametrijskim testovima (Kruskal-Wallis test i Mann-Whitney U test), za

varijable kod kojih bude utvrđena nepravilna distribucija. Binarna logistička regresija će raditi kako bi se pokazalo kako promjenjive varijable mogu uticati na progresiju oboljenja. Stepен korelacije bit će određen metodom po Pearsonu, odnosno Spermanu. Specifičnost i senzitivnost potencijalnih markera bolesti i markera progresije bolesti ispitivaće se ROC krivom. Za nominalne i ordinalne varijable koristit će se Hi-kvadrat test, odnosno Fisherov egzaktni test. Vrijednost $p < 0,05$ će biti uzeta kao statistički signifikantna.

Предложене методе су одговарајући?

ДА

НЕ

V ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	<u>ДА</u>	НЕ
Тема је подобна	<u>ДА</u>	НЕ

Образложење (до 500 карактера): Предлог теме за израду докторске дисертације mr.sc.med.Asotić dr Amira под називом: "Улога оксидативног стреса у натанку цервикалне интраепителјалне неоплазије и инвазивног карцинома грлића материце" задовољава све критеријуме за израду докторске дисертације. Чланови комисије упућују позитивну оцјену Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Банјалуци и предлажу да се ова позитивна оцјена прихвати и одобри тема, те покрене даљи поступак израде докторске дисертације mr.sci.med. Asotić dr Amira.

Датум: Март, 2018 год

Prof. dr sc. Vesna Eijm-Llojutro
spec. ginekologije i akušerstva

предсједник комисије

Prof. dr sc. Nenad Llojutro
NENAD LLOJUTRO
spec. ginekologije i akušerstva

Члан 1

Prof. dr sc. Feđa Omaragić
specijalista ginekologije i
akušerstva

Члан 2