

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ:



Образац -3
УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено: 8. 8. 2022.		
Орг. јед.	Број	Прилог

ИЗВЈЕШТАЈ
о оцјени урађене докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Na snovu člana 141. Zakona o visokom obrazovanju (" Službeni glasnik Republike Srpske" broj: 67/20), člana 54. Statuta Univerziteta u Banjoj Luci, i člana 18. Statuta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci , Naučno- nastavničko vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci , na X redovnoj sjednici, održanoj 22.06.2022. godine donijelo je odluku pod brojem 18/3.559/2022. o imenovanju komisije za ocjenu urađene doktorske disertacije mr Amira Asotića, pod naslovom „ Uloga oksidativnog stresa u nastanku cervicalne intraepitelne neoplazije i invazivnog karcinoma grlića materice“, u sastavu:

1. Dr Nenad Lučić, uža naučna oblast Ginekologija i opstetricija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, predsjednik;
2. Dr Branka Čančarević Đajić, uža naučna oblast Ginekologija i opstetricija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član;
3. Dr Feđa Omeragić, uža naučna oblast Ginekologija i opstetricija, Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, član.

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Amir (Hamza) Asotić;
Rodjen 05. 01. 1958. godine u Sjenici, Srbija;
Osnovne studije: Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu završio 1984. godine, doktor medicine.
Magistarske studije: Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, opšti smjer, magistar medicinskih nauka. Tema „Prisustvo HPV infekcije kod pacijentica sa premalignim cervicalnim neoplazijama“. Uža naučna oblast kandidata je ginekologija, opstetricija i citologija.
Kandidat upisuje doktorski studij na Univerzitetu u Banjoj Luci 2014. godine.

III УВОДНИ ДИО ОЦЛЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Doktorsku disertaciju pod naslovom: „ Uloga oksidativnog stresa u nastanku cervikalne intraepitelne neoplazije i invazivnog karcinoma grlića materice“, kandidata mr.sc. Amira Asotića, odobrilo je Naučno- nastavničko vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci na X sjednici održanoj 22. 06. 2022. godine broj 18/3.559/2022.

Doktorskua disertacija je napisana na bosanskom jeziku, latiničnim pismom (font Times New Roman, veličina slova u tekstu 12, prored 1,5 , format A4) na 106 stranica. Prvih 14 stranica nije numerisano, a njih čine: naslovna strana na bosanskom jeziku, naslovna strana na engleskom jeziku, zahvalnica, sažetak na bosanskom jeziku, sažetak na engleskom jeziku, te sadržaj. Na kraju dokorske disertacije se nalazi jos tri stranice koje također nisu numerisane, a čine ih tri izjave: Izjava o autorstvu, Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom, Izjava o identičnosti štampe i elektronske verzije doktorske disertacije. Disertacija je podijeljena na sedam poglavlja i to: Uvod, Ciljevi istraživanja i radna hipoteza, Bolesnice i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. Doktorska disertacija sadrži 123 reference koje su citirane u tekstu, te je ilustrirana sa 47 slika i 4 tabele.

IV УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Karcinom grlića materice (KGM) nastaje preko niza patoloških promjena koje se nazivaju cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN). Žene s niskim stepenom CIN-a imaju nizak rizik za razvoj malignih promjena na grliću materice, dok su one s visokim stepenom u višem riziku. Za nastanak KGM i CIN-a vezuju se brojni faktori rizika, koji uključuju: infekciju humanim papiloma-virusom (HPV), rano stupanje u polne odnose, promiskuitet, pušenje, visok paritet, udružena imunosupresivna stanja i nizak društveno-ekonomski standard. Učestalost KGM pored poznatih faktora zavisi od postojanja i uspiješnog skrining programa. Pod skriningom se podrazumijeva pregled žena koje nemaju simptome u cilju otkrivanja moguće bolesti. U posljednjoj deceniji niz otkrića ukazuju da je oksidativni stres (OS) važan činilac rizika za patogenezu, kako KGM, tako i CIN. Oksidativni stres se definiše kao stanje u kome postoji neravnoveša ili disbalans između stvaranja slobodnih radikala i njihovog neutralisanja mehanizmima antioksidativne zaštite organizma odnosno mogućnosti antioksidacijskog kapaciteta svakog organa da ih eliminiše iz organizma .

Hipoteze istraživanja: stepen patohistološke lezije je upravo proporcionalan težini oksidativnog stresa.

Ciljevi disertacije su sljedeći:

Da se utvrdi postojanje korelacije između OS i patohistološke težine lezija grlića materice (CIN 1, CIN 2, CIN 3, CIS i KGM).

Radi ostvarenja cilja postavljeni su sljedeći zadaci:

1. Odrediti nivo TBARS u serumu u grupama pacijentica sa CIN (CIN 1, CIN 2, CIN 3), u grupi pacijentica sa CIS i sa KGM, kao i kontrolnoj grupi ginekoloških pacijentica koje nemaju CIN, niti KGM.

2. Odrediti nivo TBARS u bioptičkom tkivu u grupama pacijentica sa CIN (CIN 1, CIN 2,

CIN 3), u grupi pacijentica sa CIS i sa KGM, kao i kontrolnoj grupi ginekoloških pacijentica koje nemaju CIN niti KGM.

3. Ispitati specifičnost i senzitivnost markera OS u procjeni stadija bolesti kod pacijenata sa CIN (CIN 1, CIN 2, CIN 3), u grupi pacijentica sa CIS i sa KGM.

KGM je jedan od vrlo čestih karcinoma ženske populacije. Ovaj karcinom je četvrti po učestalosti i po smrtnosti kod žena. U svijetu se godišnje registruje 570.000 slučajeva KGM, a oko 311.000 žena sa ovim malignim oboljenjem umre tokom godinene. KGM je četvrti najčešći karcinom kod žena, rangirajući se nakon karcinoma dojke (2,1 miliona slučajeva), debelog crijeva (0,8 miliona) i pluća (0,7 miliona). KGM se javlja u uzrastu od 30 do 60 godina, a prosječna starost bolesnica je 49 godina, a na njihovu pojavu utiču socio-ekonomski status, kulturno-običajni faktori, kao i dostupnost screening programa. Globalna prosječna dob prilikom smrti od KGM bila je 59 godina, u rasponu od 45 godina (Vanuatu) do 76 godina (Martinique). KGM se svrstao među prva tri karcinoma, koji pogadaju žene mlađe od 45 godina u 146 (79%) od 185 procijenjenih zemalja. U studiji Chang i sar. pokazano je da se stope incidence CIN 3 i KGM smanjuju s vremenom, dok se CIN 1 i CIN 2 značajno povećavaju (p za trend: <0,001). Vrhunac dobi incidence bio je 25–29, 30–34, odnosno 70–74 godine za CIN 1/2, CIN 3 i KGM. Učestalost CIN 1/2 povećala se za približno 30% u 2014. u odnosu na prije 5 godina i pokazala je trend rasta u svim starosnim grupama. CIN 3 pokazala je značajan porast u grupi od 30 do 39 godina, dok KGM bio je značajno smanjen u svim starosnim grupama, osim u onoj od 35 do 39 godina. Zanimljive rezultate predstavila je studija Wang i sar. Istraživači su pratili dob, zanimanje supruga, pranje vulve nakon polnog odnosa i prosječni dnevni unos folata u prehrani kao prediktora nastanka CIN. Grupa u dobi od 56 do 65 godina imala je najveći rizik od CIN, dok je rizik kod CIN u grupi od 36 do 45 godina bio samo 61,4% od rizika u grupi starijoj od 56 do 65 godina.

Rezultati ove studije otvaraju nove perspektive u dijagnostici i terapiji bolesti, na način da lipidna peroksidacija može da posluži i kao mogući biomarker stadija bolesti, te kao takava može da bude i koristan dijagnostički alat. Također, nivo TBARS u tkivu te u serumu je značajan marker diferencijacije pacijentica sa CIS i ispitanica kontrolne grupe, značajan marker diferencijacije pacijentica sa CIS i pacijentica sa premalignim lezijama, te značajan marker diferencijacije pacijentica sa CIS i pacijentica s KGM.

Doprinos disertacije se ogleda i u podizanju svijesti među ženama svih starosnih skupina, ukazivanju na značaj skrining metoda u ranom otkrivanju bolesti, te na riziku faktore kojima su žene izložene a doprinose razvoju četvrtog najčešćeg karcinoma kod istih.

Literatura (izdvojeni dio):

1. Gupta SM, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *J Biomed Sci.* 2019 Apr 23;26(1):28.
2. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res.* 2020 Dec 31;32(6):720-728.
3. Capote Negrin LG. Epidemiology of cervical cancer in Latin America. *Ecancermedicalscience.* 2015 Oct 8;9:577.
4. Silva GÁF, Nunes RAL, Morale MG, Boccardo E, Aguayo F, Termini L. Oxidative stress: therapeutic approaches for cervical cancer treatment. *Clinics (Sao Paulo).* 2018 Dec 10;73(suppl 1):e548s.
5. Carrero YN, Callejas DE, Mosquera JA. In situ immunopathological events in human cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: Review. *Transl Oncol.* 2021 Mar 4;14(5):101058.

6. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020 Feb;8(2): e191-e203.
7. Oh HY, Kim MK, Seo SS, Lee JK. Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use With Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women. J Epidemiol. 2016;26(1):22-9.
8. Sreeja SR, Seo SS, Kim MK. Associations of Dietary Glycemic Index, Glycemic Load and Carbohydrate with the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer: A Case-Control Study. Nutrients. 2020 Dec 4;12(12):3742.
9. Stewart BW. Mechanisms of carcinogenesis: from initiation and promotion to the hallmarks In: Baan RA, Stewart BW, Straif K, editors. Tumour Site Concordance and Mechanisms of Carcinogenesis. Volume No. 165 Lyon, France: IARC Scientific Publications; 2019. p 93–106.
10. Đurđević S, Kesić V. Ginkološka onkologija .Novi Sad 2009 : 59 - 69
11. Zhang W, Zhang A, Sun W, Yue Y, Li H. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Medicine (Baltimore). 2018 May;97(21):e10864.
12. Farzaneh F, Faghih N, Hosseini MS, Arab M, Ashrafganjoei T, Bahman A. Evaluation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Cervical Intraepithelial Neoplasia Recurrence. Asian Pac J Cancer Prev. 2019 Aug 1;20(8):2365-2372.
13. Yu Z ,Wang Z,Zhang Z,Liu Y ,Huang J.Postoperation of cervical cancer with intestine metastasis : a case report and literature review. World J Surg Oncol.2016 Jan 6 : 14 (19 :2
14. Paño B, Sebastià C, Ripoll E, Paredes P, Salvador R, Buñesch L, Nicolau C. Pathways of lymphatic spread in gynecologic malignancies. Radiographics. 2015 May-Jun;35(3):916-45.
15. Cheng-Yen Lai J, Lai KJ, Yi-Yung Yu E, Hung ST, Chu CY, Wang KL. Sentinel lymphatic mapping among women with early-stage cervical cancer: A systematic review. Taiwan J Obstet Gynecol. 2018 Oct;57(5):636-643.
16. Hrudka J, Rosová B, Halaška MJ. Squamous cell carcinoma with sarcomatoid differentiation or carcinosarcoma of the uterine cervix associated with HPV33 infection: report of a rare case. Diagn Pathol. 2020 Feb 8;15(1):12.
17. Maniar K, Wei J. Pathology of cervical carcinoma. The Global Library of Women's Medicine. 2017:1756–90.
18. Tripathi R, Rath G, Jawanjal P, Bharadwaj M, Mehrotra R. ≤Cyclin D1 protein affecting global women's health by regulating HPV mediated adenocarcinoma of the uterine cervix. Sci Rep. 2019 Mar 22;9(1):5019.

V МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Poglavlje Bolesnice i metode obuhvata četiri stranice priložene doktorske disertacije. Primjenjene metode istraživanja su adekvatne, tačne i savremene, imajući u vidu dostignuća u ovoj oblasti istraživanja. Nije došlo do promjene u odnosu na plan istraživanja koji je dat prilikom prijave doktorske teze. Ispitivani parametri daju dovoljno elemenata za pouzdano istraživanje. Metod rada se provodio kroz dijagnostičke procedure, kao što su: fizikalni pregled, ginekološki pregled, kolposkopski pregled, uzimanje brisa za Papa-test i njegovo očitanje, čime se postavljala indikacija za uzimanje biopsije.

Dijagnostička obrada provođena je u institucijama Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu (KCUS): Klinika za ginekologiju i akušerstvo (ginekološki pregled, kolposkopija, uzimanje brisa za Papa-test i njegovo očitavanje, Institut za kliničku hemiju i biohemiju, te na Odsjeku za hemiju Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Sarajevu (biohemijske analize), Institut za patologiju (patohistološka analiza).

Istraživanje je osmišljeno kao klinička, prospективna, kontrolisana studija. U istraživanje je uključeno 240 ispitanica podjeljenih u dvije grupe i to:

Eksperimentalna grupa uključila je 200 pacijentica, kod kojih se nakon ginekološkog pregleda i nalaza kolopskopije i Papa-testa potvrdila indikacija za uzimanje biopsije, a istom se utvrstile promjene po tipu CIN, CIS i KGM.

Kontrolna grupa je uključila 40 ispitanica kod kojih je potvrđen uredan nalaz biopsije, odnosno koje nemaju KGM, niti promjene bilo kog stadija CIN, a indikacija za uzimanje biopsije je postavljena iz drugih razloga. Pacijentice kontrolne grupe prema dobi su odgovarale eksperimentalnoj grupi.

Pacijentice iz eksperimentalne grupe su na osnovu stadija oboljenja (CIN, CIS i KGM) podijeljene u pet podgrupa, a svaka podgrupa pacijentica je uključila po 40 pacijentica: sa stadijem CIN 1, sa stadijem CIN 2, sa stadijem CIN 3, sa stadijem CIS, sa KGM, kontrolna grupa.

Da bi pacijentice ušle u istraživanje mora im prethodno biti dijagnosticiran neki od stadija cervikalne intraepitelne neoplazije, te moraju svojevoljno potpisati saglasnost za učešće u istom.

Krv za biohemijske analize u procjeni oksidativnog statusa uzeta je pri prvom pregledu pacijentica na Klinici za Ginekologiju i akušerstvo Univerziteta u Sarajevu, a kod kojih se na osnovu anamnestičkih podataka postavila radna dijagnoza premaligne promjene i promjene za KGM. Uzorak krvi je uzet u okviru rutinskih biohemijskih pretraga koje su dio protokola u dijagnostici ovih oboljenja. Svi uzeti uzorci su propisno čuvani do patohistološke potvrde oboljenja, nakon čega su izdvojeni uzorci onih pacijentica koji ispunjavaju kriterije uključenja u studiju, odnosno pacijentice sa određenim promjenama tipa CIN i KGM. Kao i krvni uzorak, tako se i uzorak biopsije sa sumnjivih dijelova grlića materice uzimao, na način da će se jedan dio bioptičkog materijala odmah stavljati u led, a drugi dio se slao na patohistološku analizu. Nakon patohistološke potvrde određenih stadija bolesti, u studiju su uključene pacijentice koje su ispunjavaju kriterije za istu. Individualni obrasci/upitnici su posebno osmišljeni za ovo istraživanje, a sadržavali su opšte podatke (ime i prezime, godinu rođenja i dr.), podatke o sadašnjoj bolesti, socio-epidemiološke podatke (pušenje, konzumacija alkohola i dr.), te podatke o ranijim oboljenjima. Sve pacijentice i ispitanice kontrolne grupe detaljno su upoznate sa procedurom istraživanja nakon čega je tražena i dobijena pismena saglasnost za učešće u projektu.

Statistička obrada podataka je bila adekvatna. Rezultati su obrađeni i analizirani statističkim metodama koristeći računarski program SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS) za statističke analize, verzija 16.0. Rezultati su 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 korišćen je Shapiro-Wilkov test. Rezultati su 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 je utvrđena nepravilna

distribucija. Stepen korelacije biće određen metodom po Pearsonu, odnosno Spearmanu. Specifičnost i senzitivnost potencijalnih markera bolesti i markera progresije bolesti ispitivan je ROC krivom. Vrijednost p <0,05 je uzeta kao statistički značajna.

VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Резултати су приказани на 17 stranica кроз укупно 31 графикон, након чега сlijedi дискусија написана на 18 stranica. Јасно су приказани, логично и јасно тumačeni, упоређивани са резултатима других аутора, док је кандидат показао објективан и критичан stav.

Наши резултати су показали да је старосна доб испитанica kontrolne групе износila 50,0 година (42,0-57), група CIN 1; 44,0 година (35,5-51,0), група CIN 2; 45,0 година (36,0-51,67), група CIN 3; 41,0 година (36,5-50,0), група CIS; 45,0 година (40,0-61,5), dok група с KGM 54,0 године (38,5-62,25). Utvrđena je značajna razlika u starosnoj dobi između pacijentica s CIN 1, CIN 2 i CIN 3 i kontrolne групе ($p=0,042$; $p=0,036$; $p=0,005$), te između pacijentica s CIN 1, CIN 2 i CIN 3 i pacijentica sa KGM ($p=0,015$; $p=0,022$; $p=0,010$).

Nivo TBARS у tkivu kod kontrolне групе износio је $4,80\pm0,22 \mu\text{M}$, у tkivu pacijentica s CIN 1; $4,78\pm0,25 \mu\text{M}$, у tkivu pacijentica s CIN 2; $4,94\pm0,24 \mu\text{M}$, у tkivu pacijentica s CIN 3; $5,94\pm0,23 \mu\text{M}$, у tkivu pacijentica s CIS; $7,06\pm0,31 \mu\text{M}$, dok у tkivu pacijentica s KGM $5,65\pm0,24 \mu\text{M}$. Nivo TBARS у tkivu pacijentica s CIS bio je značajno viši od nivoa TBARS у tkivu kontrolne групе ($p<0,001$), nivoa TBARS pacijentica s CIN 1 ($p<0,001$), nivoa TBARS pacijentica s CIN 2 ($p<0,001$), nivoa TBARS pacijentica s CIN 3 ($p=0,033$), као и од nivoa TBARS pacijenticas KGM ($p=0,002$). Nivo TBARS у tkivu pacijentica s CIN 3 bio je značajno viši od nivoa TBARS у tkivu kontrolne групе ($p=0,023$), te od nivoa TBARS pacijentica s CIN 1 ($p=0,024$).

Nivo TBARS у serumu kod kontrolне групе износio је $2,81\pm0,18 \mu\text{M}$, у serumu pacijentica s CIN 1; $2,80\pm0,18 \mu\text{M}$, у serumu pacijentica s CIN 2; $3,22\pm0,20 \mu\text{M}$, у serumu pacijentica s CIN 3; $3,68\pm0,20 \mu\text{M}$, у serumu pacijentica s CIS; $4,59\pm0,27 \mu\text{M}$, dok у serumu pacijentica s KGM $3,07\pm0,17 \mu\text{M}$. Nivo TBARS у serumu pacijentica s CIS bio je značajno viši od nivoa TBARS у serumu kontrolne групе ($p<0,001$), nivoa TBARS pacijentica s CIN 1 ($p<0,001$), nivoa TBARS pacijentica s CIN 2 ($p<0,001$), nivoa TBARS pacijentica s CIN 3 ($p=0,034$), као и од nivoa TBARS pacijenticas KGM ($p<0,001$). Nivo TBARS у serumu pacijentica s CIN 3 bio je značajno viši od nivoa TBARS у serumu kontrolне групе ($p=0,044$), te od nivoa TBARS pacijentica s CIN 1 ($p=0,043$).

Iz gore наведеног можемо закљућити да је utvrđена značajna pozitivna korelacija između nivoa TBARS у tkivu i serumu u grapi испитанica kontrolне групе, u grapi pacijentica sa CIN 1, u grapi pacijentica sa CIN 2, u grapi pacijentica sa CIS, dok nije utvrđena značajna pozitivna korelacija između nivoa TBARS u tkivu i serumu u grapi испитанica sa CIN 3 te KGM.

Upoređujući starosnu dob i групе испитанica, дошли smo до sljedećih резултата: nije utvrđena značajna korelacija između starosne dobi i nivoa TBARS у tkivu u kontrolnoj grapi испитанica, između starosne dobi i nivoa TBARS у tkivu u grapi pacijentica s CIN 1, između starosne dobi i nivoa TBARS у tkivu u grapi pacijentica s CIN 3, između starosne dobi i nivoa TBARS у tkivu u grapi pacijentica s KGM, dok je utvrđena korelacija između starosne dobi i nivoa TBARS у tkivu u grapi pacijentica sa CIN 2, te u grapi pacijentica sa

CIS. Posmatrajući odnos starosne dobi i grupe ispitanica, te nivoe TBARS u serumu, uočili smo sljedeće: nije utvrđena značajna korelacija između starosne dobi i nivoa TBARS u serumu u kontrolnoj grupi ispitanica, u grupi pacijentica sa CIN 3, u grupi pacijentica sa CIS, te u grupi pacijentica sa KGM. Utvrđena je značajna korelacija između starosne dobi i niova TBARS u serumu u grupi pacijentica sa CIN 1 te u grupi pacijentica sa CIN 2.

Osim činjenice da se rizik za nastanak KGM povećava starenjem i da je isti povezan s HPV infekcijom, CIN i karcinom materice mogu da se dovedu u vezu i sa drugim činiocima rizika, kao što je naglašen OS- oksidativni stres.

Oksidativna oštećenja u ljudskom organizmu su svakodnevna pojava. Visoka proizvodnja ROS na kraju uzrokuje oštećenje DNK u cervikalnim ćelijama. U takvim uslovima, ćelije grlića materice postaju ranjive na HPV infekciju i posljedični razvoj KGM. Većina oksidativnih lezija značajno može da se popravi specifičnim DNK glikozilazama. Popravak oštećenja, međutim, nikada nije potpun, tako da se ona sa starošću nakupljaju. Starenjem organizma, pri diobi takvih ćelija oštećenja postaju stalna, uz razvoj mutacije i maligne bolesti.

Imajući u vidu da su rezultati našeg istraživanja pokazali da su i tkivne i serumske koncentracije TBARS bile najviše u grupi ispitanika s CIS, te bile značajno više od vrijednosti TBARS u kontrolnoj grupi, značajno više od vrijednosti TBARS pacijentica s premalignim lezijama, kao i značajno više od vrijednosti TBARS pacijentica s karcinomom materice, mišljenja smo da porast lipidne peroksidacije u ovom stadiju bolesti može poslužiti kao potencijalni biomarker diferencijacije prelaza bolesti od premaligne do maligne forme. Mogući porast nivoa TBARS u ovom stadiju može da bude posljedica napredovanja bolesti, ali ne isključuje se ni mogućnost da organizam baš u ovom stadiju odgovara naglašenom lipidnom peroksidacijom na lokalnom i sistematskom nivou kao potencijalnom odbranom, jer je poznato da kiseonički radikali mogu da budu štetni za ćelije karcinoma. Ne bi trebalo da se zaboravi činjenica da većina studija OS klasificiše kao činilac rizika za patogenezu i napredovanje bolesti, stoga se ne isključuje mogućnost da porast TBARS u stadiju CIS može znaciti i rizik progresije bolesti. U svakom slučaju rezultati ove studije otvaraju nove perspektive u dijagnostici i terapiji bolesti, na način da lipidna peroksidacija može da posluži i kao mogući biomarker stadija bolesti, te kao takava može da bude i koristan dijagnostički alat.

VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Disertacija mr. sci. med. dr. Amira Asotića koja nosi naziv „Uloga oksidativnog stresa u nastanku cervikalne intraepitelne neoplazije i invazivnog karcinoma grlića materice“ predstavlja rad od krucijalne važnosti za polje ginekologije s obzirom da je poražavajuća činjenica da je stopa umrlih žena od krakinoma grlića materice i dalje visoka, bez obzira na dostupnost skrinng metoda i jasno definisane riziko faktore. Prethodno navedeni rezultati jasno ukazuju na činjenicu da je oksidativni stres povećan kod pacijentica sa CIN- om i KGM, te da su nivoi TBARS u serumu i tkivu značajni markeri diferencijacije pacijentica sa CIS i ispitanica kontrolne grupe, značajan marker diferencijacije pacijentica sa CIS i pacijentica sa premalignim lezijama, te značajan marker diferencijacije pacijentica sa CIS i pacijentica s KGM. Komisija je mišljenja da doktorska disertacija urađena prema pravilima i principima izrade naučno-

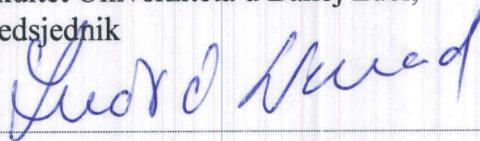
istrađivačkog rada, te je rezultat izvornog naučnog rada kandidata.

Komisija za ocjenu urađene doktorske disertacije daje pozitivnu ocjenu za doktorsku disertaciju pod nazivom „Uloga oksidativnog stresa u nastanku cervicalne intraepitelne neoplazije i invazivnog karcinoma grlića materice“ kandidata mr. sc. Amira Asotića i jednoglasno predlaže Naučno- nastavnom vijeću medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci i Senatu Univerziteta u Banjoj Luci da prihvate ovaj izvještaj i omoguće kandidatu da brani svoju doktorsku disertaciju.

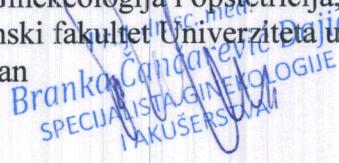
ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Датум: 5. 8. 2022.

1. Dr Nenad Lučić, uža naučna oblast Ginekologija i opstetricija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, predsjednik

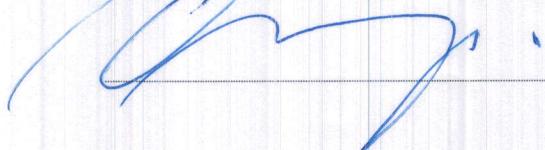


2. Dr Branka Čančarević Đajić, uža naučna oblast Ginekologija i opstetricija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član



Branka Čančarević Đajić
SPECIALIST IN GYNECOLOGY
I AKUŠERSTVU

3. Dr Feđa Omeragić, uža naučna oblast Ginekologija i opstetricija, Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, član



ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извјештај обrazloženje, односно разлог због којих не жели да потпиše извјештај.