

ПРИМЉЕНО: 11.05.2018.			
Орг.јед.	Број	Прилог	Врста документа
05	5628/2-1		

## 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-247/46 од 04.04.2018., именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата дипл. биолога еколога Јелене Тошић Пајић под називом:

### „Дијагностичке перформансе и економски аспекти тестова за детекцију *Chlamydia-trachomatis*“

На основу одлуке Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, формирана је Комисија у саставу:

1. проф. др Нела Ђонових, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хигијена и екологија*, председник;
2. проф. др Бранислава Коцић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;
3. проф. др Горан Бабић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан;

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

Кандидат дипл. биолог-еколог Јелена Тошић Пајић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

## 2.1. Кратка биографија кандидата

Јелена Тошић Пајић рођена је 20.10.1981. године у Крагујевцу. Средњу школу завршила је у Крагујевцу. Дипломирала је на Природно–математичком факултету Универзитета у Крагујевцу на студијској групи „Биологија“ и стекла звање дипломирани биолог-еколог са академским називом мастер, другог степена студија.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2011/2012. године, изборно подручје Хумана репродукција и развој и положила све програмом студија предвиђене испите, укључујући и усмени докторски испит у мају 2014. године.

## 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Дијагностичке перформансе и економски аспекти тестова за детекцију *Chlamydia-e trachomatis*“

Предмет:

Инфекција *C. trachomatis* је најчешће полно преносива бактеријска инфекција у свету. Инфекција углавном погађа младе сексуално активне особе. Акутне инфекције доњег гениталног тракта изазване *C. trachomatis* су углавном асимптоматске и последично недијагностиковане и нелечене. Нелечена инфекција *C. trachomatis* код жена може да доведе до озбиљних последица на репродуктивном тракту укључујући пелвичну инфламаторну болест (PID- Pelvic Inflammatory Disease), неплодност са узроком у јајоводима, као и ектопичну трудноћу. Предмет ове студије је дијагностиковање акутне хламидијалне инфекције употребом четири различита дијагностичка теста и то: директна имунофлуоресценција (DIF) и имунохроматографски брзи тест (EIA) за квалитативно одређивање хламидијалних антигена и имуноензимски тестови за детекцију серумског нивоа IgA и IgG антитела на хламидијални MOMP антиген. Крајњи циљеви су одређивање дијагностичке ефикасности појединачних споменутих тестова и комбинација тестова као и одређивање укупних (директних и индиректних) медицинских трошкова DIF, EIA и ELISA у односу на RT-PCR анализу. Дијагностичка ефикасност тестова и комбинација тестова одређивана је у односу на резултате добијене RT-PCR методом која представља златни стандард за детекцију акутне хламидијалне инфекције. Директни и индиректни медицински трошкови су рачунати на основу броја и врсте здравствених услуга и терапије према важећем ценовнику републичког фонда за здравствено осиграње Републике Србије. Очекује се да резултати ове студије покажу да дијагностичка ефикасност појединачних тестова није задовољавајућа. Комбинацијом два или више тестова се може побољшати дијагностичка ефикасност (која и даље није ни приближна дијагностичкој ефикасности RT-PCR методе), што свакако доводи до повећања директних и индиректних трошкова који се приближавају трошковима RT-PCR анализе. У одабиру оптималног дијагностичког приступа неопходно је одабрати тест који има задовољавајуће дијагностичке перформансе у смислу сензитивности и специфичности и здравствено-

економске у смислу коефицијента исплативости (тј односа финансијског улагања и клиничке добробити).

#### **Хипотезе:**

##### ***Примарна хипотеза***

Постоји слагање резултата RT-PCR теста за детекцију *C. trachomatis* са резултатима добијеним DIF, EIA и ELISA. Процент слагања је низак што је и потврђено применом *карра* статистике којом је степен слагања између категоријских параметара добијених овим методама исказан путем индекса *карра* који показује ниске вредности.

##### ***Секундарне хипотезе***

1. Комбиновањем два или више тестова могуће је попраавити дијагностичку ефикасност, коју прати и повећање вредности *карра* индекса.
2. У поређењу са RT-PCR тестом појединачни тестови, као и комбинације тестова показују незадовољавајуће вредности дијагностичких параметара (сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност).
3. Профил укупних медицинских трошкова DIF, EIA и ELISA тестова је неповољнији у односу на RT-PCR анализе због недовољних дијагностичких перформанси.

### **2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат, дипл. биолог- еколог Јелена Тошић Пајић, је објавила рад као први аутор у часопису M23 категорије, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе.

Релевантна референца:

**Tošić-Pajić J, Šeklić D, Radenković J, Marković S, Čukić J, Baskić D, Popović S, Todorovic M, Sazdanović P.** Augmented oxidative stress in infertile women with persistent chlamydial infection. *Reprod Biol.* 2017; 17(2): 120-125. **M23**

### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

*Chlamydia trachomatis* је облигатна, интрацелуларна Грам-негативна бактерија, коју карактерише јединствени двофазни развојни циклус у еукариотским ћелијама. Циљне ћелије гениталних сојева *C. trachomatis* (серотипови D-K) су цилиндричне епителне ћелије ендоцервикса код жена и уретре код мушкараца. Инфекција *C. trachomatis* је најчешћа сексуално преносива бактеријска инфекција у свету. У САД-у 2010. године, Центру за контролу болести (CDC у даљем тексту), је пријављено више од 1,3 милиона случајева. У Европи је инциденца хламидијалне инфекције у последњих десет година у порасту. Стопе преваленце варирају између 2 и 17% код асимптоматских жена, зависно од окружења, популације и државе. Инфекција углавном погађа младе сексуално активне особе. Фактори ризика укључују већи број сексуалних партнера, као и незаштићене сексуалне односе.

Већина инфекција *C. trachomatis* је асимптоматска и стога недијагностикована и последично нелечена. Уколико остане нелечена инфекција *C. trachomatis* код жена може да доведе до озбиљних последица на репродуктивном тракту укључујући пелвичну инфламаторну болест (PID - *Pelvic Inflammatory Disease*), неплодност са узроком у јајоводима као и ектопичну трудноћу. Инфекција *C. trachomatis* током трудноће може да доведе до коњуктивитиса и пнеумоније новорођенчета, као и до постпарталног ендометритиса мајке. Код мушкараца хламидијална инфекција је главни узрок уретритиса, а код млађих мушкараца уретритис може бити компликован појавом акутног епидидимитиса. Због високе преваленце и тешких компликација, CDC препоручује годишњи скрининг тест на хламидију за све сексуално активне адолесценте и младе жене до 25 година старости, за све труднице и све жене које су у повећаном ризику за инфекцију због ризичног сексуалног понашања. CDC такође препоручује да се све предходно инфициране жене подвргну рескринингу три месеца након што су третиране због хламидијалне инфекције.

## **2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области**

### ***Примарни циљ***

Утврдити да ли постоји слагање резултата RT-PCR теста за детекцију *C. trachomatis* (златни стандард) са резултатима добијеним употребом директне имунофлуоресценције (DIF) и брзог имунохроматског теста (EIA) за квалитативно откривање хламидијалних антигена и имуноензимских тестова за детекцију серумског нивоа IgA и IgG антитела специфичних за хламидијални MOMP антиген (ELISA).

### ***Секундарни циљеви***

1. Утврдити да ли постоји слагање резултата RT-PCR теста за детекцију *C. trachomatis* (златни стандард) са резултатима добијеним комбиновањем два или више тестова.
2. У односу на златни стандард одредити сензитивност, специфичност, позитивну и негативну предиктивну вредност за сваки тест и комбинацију тестова.
3. Утврдити да ли употреба више тестова може побољшати детекцију гениталне хламидијалне инфекције.
4. Одредити медицинске трошкове анализа, кумулативно и појединачно.
5. Одредити директне и индиректне медицинске трошкове тестирања и лечења испитаника са стварно позитивним, лажно позитивним и лажно негативним резултатима, кумулативно и појединачно.

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

Асимптоматска природа инфекције, као и специфичан развојни циклус хламидија представљају прави изазов за постављање дијагнозе акутне хламидијалне инфекције. У последњих тридесет година остварен је значајан напредак на пољу дијагностиковања

хламидијалне инфекције. Вишеструке опције лабораторијског тестирања могу бити коришћене у детекцији *C. trachomatis*, мада неке не могу бити препоручене за рутинску употребу. Како је *C. trachomatis* облигатна интрацелуларна бактерија, изолација хламидија у култури ћелија и даље представља референтни метод за дијагнозу, јер је то једини тест којим се може доказати присуство вијабилних хламидија у болесничком узорку. Изолација хламидија у култури ћелија показује високу специфичност, али истовремено има и неколико недостатака, на првом месту техничку комплексност и релативно високе трошкове уз релативно ниску сензитивност.

Са друге стране, данас је доступан већи број комерцијалних тестова који нису засновани на култури ћелија. У тестовима за детекцију хламидијалних антигена, користе се или поликлонска антителиа за детекцију хламидијалног липополисахарида (LPS) или моноклонска антителиа за детекцију главних протеина спољашње мембране (MOMP). Сензитивност комерцијално доступних ензимских имуноесеја (EIA) и тестова директне имунофлуоресценције (DIF) се, уз високу специфичност од 97-100%, креће у рангу од 60-75% у односу на тестове амплификације нуклеинских киселина. И поред високе специфичности, али уз незадовољавајућу сензитивност и субјективност као основним недостацима, ови тестови се не препоручују за рутинско тестирање узорака гениталног тракта. Брзи EIA тестови латералне имунохроматографије имају сличне дијагностичке перформансе, па се разматра њихова примена у амбулантном скринингу акутних хламидијалних инфекција. Серолошки тестови којима се детектују антителиа специфична за хламидијални MOMP нису препоручени за детекцију хламидијалних инфекција, осим код неонаталних инфекција и пацијенткиња са тубалним фактором инфертилитета.

Према препорукама америчког и европског центра за контролу болести, тестови амплификације нуклеинских киселина се због супериорне сензитивности, специфичности и брзине препоручују за детекцију инфекција гениталног тракта изазваних *C. trachomatis* и код мушкараца и код жена, са или без симптома. Према истим изворима, изолација хламидија у култури ћелија и директна имунофлуоресценција се могу користити за дијагнозу акутне гениталне хламидијалне инфекције само у случајевима када су технике амплификације нуклеинских киселина недоступне из било ког разлога. Данас је доступан већи број комерцијалних PCR и RT-PCR тестова које карактерише висока сензитивност и специфичност. Међутим, висока цена економских трошкова ових тестова, уз техничку комплексност везану за простор, кадар и опрему, условили су да је за већину дијагностичких лабораторија у земљама са нижим приходима овај стандард недостижан. Отуда не чуди податак да се у Србији дијагностика акутне хламидијалне инфекције гениталног тракта, у преко 90% лабораторија, заснива на директној имунофлуоресценцији и серолошким тестовима, који као такви нису препоручени ни од америчког ни од европског центра за контролу болести.

## 2.7. Методе истраживања

Студија је дизајнирана као проспективна кохортна студија евалуације дијагностичког теста. Студијску популацију чиниће испитаници старији од 18 година, оба пола, упућени у Институт за јавно здравље у Крагујевцу ради тестирања на хламидијалну инфекцију.

Испитаници ће бити укључени у студију након процене подобности за укључење и потписивања формулара Информисаног пристанка. За укључивање у студију пацијенти треба да задовоље све укључујуће и да немају ни један искључујући критеријум. У студију ће бити укључени испитаници оба пола, старији од 18 година, упућени у Институт за јавно здравље у Крагујевцу ради тестирања на хламидијалну инфекцију. Из студије ће бити искључене све особе млађе од 18 година, ако постоји било које обољење, стање или други фактор који би својим квалитетом и квантитетом могао у знатној мери да утиче резултат испитивања (трудноћа, у току менструације, скорашња примена антибиотика или топикалних вагиналних препарата у току претходна 72 часа, коинфекција другим патогенима и друго), ако већ учествује у другом клиничком испитивању, ако одбије да учествује у студији и ако постоје било које друге околности које у значајној мери онемогућавају учешће у студији.

Укључивање пацијената у истраживање ће бити обављено у Институту за јавно здравље у Крагујевцу. Свим особама који су упућени у Институт за јавно здравље у Крагујевцу ради тестирања на хламидијалну инфекцију а који задовољавају укључујуће и немају искључујуће критеријуме биће понуђено учешће у студији. Испитаници ће бити укључени у студију само ако на то пристану добровољно, након потписивања формулара Информисаног пристанка уз пуну обавештеност. Писани информисани пристанак ће обезбедити ординирајући лекар који ће бити истовремено и истраживач у студији. По обезбеђеном пристанку, прикупиће се анамнестички подаци, а након тога испитаницима ће бити узети цервикални или уретрални брисеви и узорак крви за даљу анализу. Укључивање ће бити спровођено сукцесивно, према принципу пригодног узорка, почев од првог дана студије па на даље, до дана када ће бити постигнут укупни број испитаника, а сходно прорачуну величине студијског узорка.

Свим испитаницама биће узета 2 бриса. Први брис, цервикални код жена и уретрални код мушкараца ће се узимати помоћу стандардног памучног бриса за бактериолошки и миколошки преглед. Други, брис ће се узимати помоћу стандардног бриса за за PCR, ради детекције специфичних секвенци генома хламидија. Испитаницама ће се брисеви узимати у Диспанзеру за жене, Дома здравља Крагујевац или Институту за јавно здравље, а узимаће их ординирајући гинеколог или квалификовани медицински техничар. По преузимању брисева у Институту за јавно здравље даљи поступак са узорцима ће бити спроведен од стране специјалисте медицинске микробиологије или коистраживача укључених у ову студију. Из првог бриса ће се одмах по пријему урадити стандардни бактериолошки и миколошки преглед, тест директне имунофлуоресценције (DIF) и брзи имунохроматски теста (EIA) за квалитативно откривање хламидијалних антигена. Други брис ће се замрзавати на  $-20^{\circ}\text{C}$  за накнадно одређивање специфичних секвенци генома хламидија RT-PCR тестом.

Свим испитаницама ће се узимати и узорци крви из периферне вене, у запремини од 5 mL, према важећим стандардима за биохемијске анализе. Узорци крви испитаница ће се узимати у Институту за јавно здравље. Узорке ће узимати квалификовани медицински техничар, а даљи поступак са узорцима ће бити спроведен од стране коистраживача укључених у ову студију. Након узорковања и обележавања узорака, крв ће се центрифугирати. Након центрифугирања, издвојени серум ће се замрзавати на -20° C за накнадно одређивање серумских параметара хламидијалне инфекције (ELISA).

#### *А. Присуство специфичних секвенци генома *C. trachomatis* у цервикалном/уретралном брису*

Присуство специфичних секвенци генома *C. trachomatis*. У свим узорцима цервикалних/уретралних брисева одређиваће се присуство специфичних секвенци генома *C. trachomatis*. Испитивања ће се вршити у лабораторији за имунологију и вирусологију Института за јавно здравље Крагујевац. Присуство специфичних секвенци генома *C. trachomatis* ће се одређивати комерцијалним RT-PCR тестом, према упутству произвођача. Варијабла ће се исказати дихотомном, квалитативном категоријом (присуство или одсуство секвенци).

#### *Б. Присуство антигена *C. trachomatis* у цервикалном/уретралном брису*

Присуство специфичних антигена *C. trachomatis*. У свим узорцима цервикалних/уретралних брисева одређиваће се присуство специфичних антигена *C. trachomatis*. Испитивања ће се вршити у лабораторији за имунологију и вирусологију Института за јавно здравље Крагујевац. Присуство специфичних антигена *C. trachomatis* ће се одређивати комерцијалним тестом директне имунофлуоресценције (DIF) и брзим имунохроматским тестом (EIA) за квалитативно откривање хламидијалних антигена, према упутству произвођача. Варијабла ће се исказати дихотомном, квалитативном категоријом (позитиван и негативан тест).

#### *В. Серумски ниво IgA и IgG антитела специфичних за хламидијални MOMP антиген*

IgA и IgG антитела специфичних за хламидијални MOMP антиген. У свим узорцима крви одређиваће се присуство односно серумски ниво IgA и IgG антитела специфичних за MOMP антиген антигена *C. trachomatis*. Испитивања ће се вршити у лабораторији за имунологију и вирусологију Института за јавно здравље Крагујевац. Серумски ниво IgA и IgG антитела специфичних за хламидијални MOMP антиген ће се одређивати комерцијалним имуноензимским тестовима (ELISA), према упутству произвођача. Варијабла ће се исказати дихотомном, квалитативном категоријом (позитиван и негативан тест).

#### *Г. Економске варијабле*

Економске варијабле су категорисане у директне и индиректне медицинске трошкове, из перспективе Републичког фонда за здравствено осигурање Србије. Медицински трошкови који ће се пратити су следећи: трошкови првог и контролног прегледа лекара специјалисте, трошкови лабораторијских анализа (иницијално и ретестирање) и трошкови антимикробне терапије хламидијалне инфекције. Директни медицински трошкови чине део укупних медицинских трошкова код субпопулације болесника са стварно позитивном дијагнозом хламидијалне инфекције, унутар групе болесника тестираним датом лабораторијском методом. Изгубљени опортунитетни медицински трошкови (и уједно простор

за нето-уштеду ефикаснијом дијагностиком у будућности) чине део укупних медицинских трошкова код субпопулација болесника са лажно позитивном дијагнозом (непотребно лечење) и лажно негативном дијагнозом (поновно јављање лекару због нелечене болести) хламидијалне инфекције, унутар групе болесника тестираним датом лабораторијском методом. Трошкови ће се обрачунавати на основу броја и врсте учињених услуга одн. терапије према важећем ценовнику услуга и материјала и листи лекова Републичког фонда за здравствено осигурање Републике Србије. Сценарио фармакотерапије хламидијалне инфекције ће бити одређен сходно важећим водичима добре праксе. Економске варијабле ће се исказати нумеричким, континуираним обележјима.

### Статистичка обрада података

Величина узорка је утврђена на основу претпоставке слагања независне варијабле (RT-PCR) и зависних варијабли добијених различитим студијским методама (DIF, EIA, ELISA). Претпостављено је да ће слагање између метода бити у 90% узорака, уз очекивану разлику од 5% између нулте (методе су упоредиве-постоји слагање резултата теста) и радне хипотезе (методе нису упоредиве-не постоји слагање резултата теста). Према подацима светске здравствене организације маргинална преваленца хламидијалне инфекције за регион Европе износи 10% (позитиван налаз) и 90% (негативан налаз). За прорачун студијског узорка је коришћен одговарајући, претходно публикован номограм прорачуна узорка статистичког теста слагања дијагностичких метода за капа статистику. Студијски узорак је прорачунат узимајући алфа грешку од 0.05, снагу студије од 0.90. Сходно наведеном, утврђен је узорак од најмање 210 испитаника

Слагања резултата између независне варијабле (RT-PCR) и зависних варијабли добијених различитим студијским методама ће бити анализирано преко степена слагања категоријских параметара израчунавањем *kappa* индекса. У зависности од квалитативних и квантитативних карактеристика секундарних варијабли, биће спроведене одговарајуће статистичке анализе. Код категоријалних варијабли ће се користити хи-квадрат тест или Фишеров тест. Код нумеричких варијабли, такве методе укључују тестирање хипотезе код два независна узорка (Студентов т-тест или Вилкоксон-Ман-Витни тест). Веза између испитиваних варијабли ће се анализирати коришћењем Пирсонове корелације (нумеричке континуиране варијабле) или Спирманове корелације ранга. Методом бинарне логистичке регресије ће бити утврђивана значајност утицаја варијабли на дихотомне исходе, како самостално (униваријантна) тако и удружено (мултиваријантна анализа). Сензитивност и специфичност појединих параметара у дискриминацији клиничких исхода биће одређивана ROC анализом.

### 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

За дијагнозу хламидијалне инфекције доступан је велики број комерцијалних тестова. На одабир теста, поред дијагностичких перформанси, у великој мери утичу и немедицински фактори, као што су економске и техничке варијабле. Стога и поред јасних препорука америчког и европског центра за контролу болести, по којима су тестови амплификације нуклеинских киселина једини препоручени за дијагнозу акутне



хламидијалне инфекције, висока цена економских трошкова ових тестова, уз техничку комплексност везану за простор, кадар и опрему условљавају да највећи број дијагностичких лабораторија у Србији дијагнозу акутне хламидијалне инфекције гениталног тракта заснива, не на наведеним тестовима, него на тестовима директне имунофлуоресценције и серолошким тестовима који су јефтинији и лакши за извођење.

Очекује се да ће резултати предложене студије указати да је за доношење одлуке о избору оптималног дијагностичког приступа неопходно урадити опсежну анализу која ће поред директних економских параметара, тј., цене тестова, у обзир узети и индиректне материјалне трошкове, на које у највећој мери утичу дијагностичке перформансе теста. Стога, иако на први поглед ови тестови имају ниже економске трошкове и мању техничку комплексност, слабије дијагностичке перформансе (потреба комбиновања два или више теста, додатне медицинске услуге условљене већом учесталошћу лажно позитивних и лажно негативних резултата) условљавају да је профил укупних (директних и индиректних) трошкова DIF, EIA и ELISA тестова у реалној пракси неповољнији у односу на RT-PCR анализу.

## 2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

У овој студији примарна варијабла ће бити резултат добијен RT-PCR тестом за детекцију специфичних секвенци *C. Trachomatis* (златни стандард). Секундарне варијабле ће бити резултати добијени тестовима директне имунофлуоресценције (DIF) и имунохроматографије (EIA) за квалитативно откривање хламидијалних антигена као и резултати добијени тестовима за детекцију серумског нивоа IgA и IgG антитела специфичних за хламидијални MOMP антиген (ELISA). За сваког испитаника утврдиће се слагање независне и зависне варијабле, што ће се исказати дихотомним категоријалним обележјем (постоји слагање, не постоји слагање). Такође, одређиваће се и трошкови за сваки тест и комбинацију тестова изражени по једном узорку и укупно, као и вредност непотребних трошкова (директни и индиректни) поновног тестирања и лечења испитаника са лажно позитивним резултатима.

## 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже доц. др Марију Шорак, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3.1 Компетентност ментора

Доц. др Марија Шорак поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом.

1. **Šorak M, Dević A.** Analysis of glycodelin levels before and after hysteroscopic polypectomy in infertile patients. *Ser J Exp Clin Res* 2017; 1-1. DOI: 10.1515/SJECR-2017-0001.

2. Radovanović S, Kocić S, **Šorak M**, Milić Č. Stavovi i ponašanje studenata u vezi sa reproduktivnim zdravljem. Med Pregl 2010;63(11-12):859-62.
3. Kastratović T, Tanasković I, Lačković V, **Šorak M**, Stanković V, Ljujić B, Sedlar S, Živanović A. Mytotic activity of smooth muscle cells of the myoma: Does hormonal stimulation have an effect on the number of mitoses? Arch BiolSci 2010;62(1):39-45.
4. Stosic I, Grujicic D, Arsenijevic S, **Brkic M**, Milosevic-Djordjevic O. Glutathione S-Transferase T1 and M1 Polymorphisms and Risk of Uterine Cervical Lesions in Women from Central Serbia. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2014;15( 7):3201-5.
5. Kastratović T, Arsenijević S, Matović Z, Mitrović M, Nikolić I, Milosavljević Z, Protrka Z, **Šorak M**, Đurić J. Methotrexate and myotrexate induce apoptosis in human myoma fibroblasts (ThES cell line) via mitochondrial pathway. Acta Poloniae Pharmaceutica 2015; 72(3):455-464.

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Хумана репродукција и развој

#### **5. Научна област чланова комисије**

1. проф. др Нела Ђонових, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хигијена и екологија*, председник;
2. проф. др Бранислава Коцић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;
3. проф. др Горан Бабић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан;

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

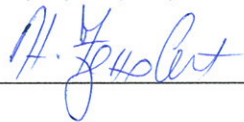
На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове, кандидата дипл. биолог-еколог Јелене Тошић Пајић, комисија закључује да кандидат испуњава све законске и статутарне услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата дипл. биолога-еколога Јелене Тошић Пајић, под називом „Дијагностичке перформансе и економски аспекти тестова за детекцију *Chlamydia-e trachomatis*“ и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Нела Ђоновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хигијена и екологија*, председник;



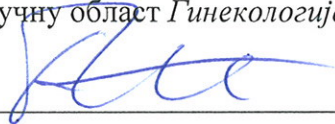
---

Проф. др Бранислава Коцић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;



---

Проф. др Горан Бабић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан;



---

У Крагујевцу, 16.04.2018. године