

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

Гр. бр. 17.06.2021			
Свјетлост			
05	7080		

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

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-347/26 од 12.05.2021. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Мирјане Попадић под називом:

**„Вертикална ex vivo дермоскопија пигментних лезија коже“**

Чланови комисије су:

1. **Доц. др Ана Равић Николић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Дерматовенерологија, председник;
2. **Проф. др Биљана Миличић**, редовни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан;
3. **Проф. др Милица Мијовић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици за ужу научну област Патолошка анатомија, члан;

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

## **2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

### **2.1. Кратка биографија кандидата**

Мирјана Попадић је рођена 1972. године у Гњилану. Добитник је две Вукове дипломе за остварени успех у основној и средњој школи, које је завршила у Приштини. Медицински факултет Универзитета у Београду је уписала школске 1990/91. године (основне студије медицине, доктор медицине), а на истом је дипломирала 1997. године са просечном оценом 9,14 и стекла диплому доктора медицине. Једногодишње стажирање обавила је 1997/98. године у Клиничком центру Србије у Београду. Државни испит положила у марту 1998. године пред испитном комисијом Министарства здравља Републике Србије у Београду.

Магистарску тезу из уже научне области хумана репродукција, под називом «Ектопични гравидитет после примене метода асистираних репродукција» под менторством Проф. Александра Станковића, одбранила је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2001. године и стекла звање магистра медицинских наука.

Специјалистички испит из области дерматовенерологија положила је 2003. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду са оценом одличан, чиме је стекла диплому специјалисте дерматовенерологије. Министарство здравља Републике Србије у јуну 2013. године додељује јој звање Примаријус.

Субспецијализацију из области онкологија у целини обавила на Институту за онкологију и радиологију у Београду. Субспецијалистичку тезу «Евалуација корелације дермоскопског и хистопатолошког налаза базоцелуларног карцинома коже» под менторством Проф. Димитрија Брашанца одбранила је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2020. године и стекла диплому субспецијалисте онкологије.

Радно искуство је започела на клиници за дерматологију Универзитетског клиничког центра Србије 2000. године, прво као лекар на специјализацији, а од 2003. године као лекар специјалиста дерматовенерологије. У звање клиничког асистента Катедре дерматовенерологије Медицинског факултета Универзитета у Београду изабрана 2015. године. Поново изабрана 2018. и 2021. године.

## 2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

**Наслов:** Вертикална *ex vivo* дермоскопија пигментних лезија коже

**Предмет:** Дефинисати и описати структуре видљиве применом вертикалне *ex vivo* дермоскопије и утврдити њихов значај у дијагностици и диференцијацији пигментних лезија коже.

**Хипотезе:**

Вертикална *ex vivo* дермоскопија

1. Омогућава боље тумачење хоризонталне *ex vivo* дермоскопије
2. Помаже у диференцијацији малигнух од бенигнух пигментних промена коже
3. Олакшава процену ширине слободних ресекционих маргина

## 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, **Мирјана Попадић**, је као први аутор објавила рад у целини у часопису категорије M21 на једном од водећих светских језика, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

1. **Popadić M, Sinz Ch, Kittler H. The significance of blue color in dermatoscopy. J Dtsch Dermatol Ges. 2017;15:302-7. M21**

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Дермоскопија *in vivo*, неинвазивна дијагностичка метода, омогућава дубински поглед у кожу применом дерматоскопа, оптичког инструмента опремљеног специфичним контактним стаклима који увеличавају слику попут лупе (10x). Међутим, дерматоскоп не представља обичну лупу, већ комплексан инструмент који омогућава видљивост дубљих слојева коже генерисањем снопа светлости који пада на површину коже под углом од 20° и чини епидерм провидним при чему настаје преклапање слојева коже. Значај дермоскопије у дијагностици и диференцијацији, првенствено пигментних лезија коже, је нашироко изучаван и потврђен бројним студијама. Дермоскопија омогућава хоризонтални преглед целе промене на кожи насупрот хистолошком прегледу који омогућава комплетну визуализацију било које површине или дубине коже. Међутим, иако хистолошка анализа представља златни стандард у дијагностици кожних лезија, томе претходи узорковање добијеног исечка, тако да патолог поставља дијагнозу микроскопским прегледом припремљених препарата који представљају <2% целокупне лезије. Клиничко-патолошка корелација има велики значај за повећање дијагностичке прецизности, међутим често важне клиничке информације нису

доступне патологу, док се клиничка слика лезије готово никад не доставља уз пратећу документацију патолошкој лабораторији. У циљу превазилажења ових проблема предложена је *ex vivo* дермоскопија која подразумева примену стандардне, хоризонталне дермоскопије на свеже ексцидираном ткиву или ткиву фиксираном у формалину. *Ex vivo* дермоскопија корелира са *in vivo* дермоскопијом а њена негативна страна огледа се у лошијем квалитету слика, због губитка васкуларних структура и значајним променама у бојама.

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

### **2.5.1. Значај истраживања**

Предложено истраживање може имати стручни и научни допринос у дермоскопској дијагностици и прецизнијој диференцијацији пигментних лезија коже.

### **2.5.2 Циљ истраживања**

Основни циљ овог истраживања је дефинисање и дескрипција дермоскопских структура на вертикалном пресеку ткива и утврђивање њиховог значаја у дијагностици и диференцијацији пигментних лезија коже. У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

Испитати могућност:

1. Бољег тумачења хоризонталне *ex vivo* дермоскопије
2. Диференцијације малигних од бенигних пигментних промена коже
3. Процене ширине слободних ресекционих маргина

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

Вертикална *ex vivo* дермоскопија подразумева примену дермоскопије на вертикалном пресеку ексцидираног ткива, свежег или фиксираног. Вертикална *ex vivo* дермоскопија јасно диференцира слојеве коже као и анатомску локацију пигмента и приказана је у доступној литератури као корисна метода за анализу пигментних структура у дермоскопији. Публиковани радови приказују корисност примене *ex vivo* дермоскопије као помоћне методе доступне патологу, у дијагностици меланоцитних неоплазија, у одређивању маргина и усмеравању пресека ткива током узорковања исечака, указивањем на поље од интереса за вертикални пресек. Међутим, улога вертикалне *ex vivo* дермоскопије у пружању додатних информација значајних за прецизнију

дијагностику у клиничкој пракси, још увек није испитивана.

## **2.7. Метод истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Опсервациона, дескриптивна, проспективна студија у области изучавања вертикалне *ex vivo* дермоскопије коришћењем патохистолошког материјала фиксираног у формалину пре даље обраде по протоколу.

### **2.7.2. Узорковање**

У истраживање ће бити укључени пацијенти којима је у периоду од 1. марта 2021. до 1. марта 2022. године хируршки комплетно уклоњен пигментни тумор коже и послат на хистопатолошку верификацију. Експериментални део студије ће се изводити у два Универзитетска центра: Служби за патолошкоанатомску дијагностику, Клиничког центра Крагујевац у Крагујевцу и на Институту за патологију, Медицинског факултета у Београду. Клинички подаци ће бити прикупљени увидом у хистопатолошке упутнице и амбулантне картоне пацијената. Експериментални део истраживања спровешће се на ткивном материјалу добијеном након комплетног хируршког уклањања тумора коже, фиксираног у формалину, пре било каквог пресека ткива. Прво ће се радити макро фотографије ткива. Након тога контактна површина дерматоскопа ће бити прекривена танким целофаном затегнутим гумицом за тегле,<sup>(13)</sup> ради спречавања контаминације. Применом контактне хоризонталне дермоскопије, утврђивати ће се поље од интереса за вертикални пресек ткива. Након дермоскопског фотографисања хоризонталног аспекта ткива, радиће се вертикални пресек и његово фотографисање по истом претходно описаном принципу. За дигиталне макро и микро фотографије користиће се камера мобилног телефона или дигитални фотоапарат, претходно повезани са ручним дерматоскопом (*Dermlite 3DLN*). Дигиталне фотографије ткива биће пребачене на компјутер ради даље дермоскопске анализе. За анализу фотографија хоризонталне дермоскопије користиће се најчешће примењиван метод дермоскопске анализе, метод обрасца, којим се утврђује постојање дермоскопских структура специфичних за врсту лезија. За анализу фотографија вертикалне дермоскопије, користиће се дескрипција видљивих структура по слојевима коже, епидермалним и дермалним и њихово упоређивање са хистопатолошким налазом који стандардно анализира вертикални

пресек ткива. Добијени подаци убациваће се у *Excel* базу података, ради даље статистичке обраде и анализе.

Критеријуми за укључење пацијената у студију су:

- комплетно хируршки уклоњена пигментна промена коже
- добар квалитет дермоскопских фотографија
- постављена хистопатолошка дијагноза.

Искључујући критеријуми за одабир испитаника су:

- лош квалитет дермоскопских фотографија
- описни хистопатолошки извештај

### **2.7.3. Варијабле које се мере у студији**

Демографске карактеристике испитаника: пол, старост.

Независне варијабле:

- локализација ексцидиране промене
- експресија дермоскопских структура у фотографијама хоризонталног и вертикалног аспекта одстрањеног ткива коже
- процењивање приближне дебљине тумора милиметарским маркером уграђеним у контактено стакло дерматоскопа

### **2.7.4. Снага студије и величина узорка**

Прорачун величине узорка је заснован на подацима претходно публиковане студије која је испитивала дијагностичке перформансе дермоскопије и рефлексивне конфокалне микроскопије у евалуацији ексцизионих маргина базоцелуларног карцинома, у поређењу са хистопатолошким налазом као стандардном методом. У овој студији, средња вредност разлике процењене дистанце код дермоскопије и хистопатолошког налаза је била 319.606  $\mu\text{m}$  (95% интервал поверења - CI од 4.99 до 644.2) за 29 процењених маргина, тако да је на основу тих изворних података прерачуната и стандардна девијација од 878,12  $\mu\text{m}$  (разлика CI је подељена са 3.92 и помножена са квадратним кореном од 29). У дизајну везаног узорка (две методе код истог испитаника тј. узорка испитиване промене), за Студентов Т-тест, алфа грешку од 5% и снагу студије од 80%, претпостављена је разлика између две методе од 320  $\mu\text{m}$  а стандардна девијација од 880  $\mu\text{m}$ . Коришћењем датих параметара и одговарајућег

рачунарског програма, израчунат је узорак од најмање 61 болесника, тако да је студијски узорак заокружен на укупно 65 испитаника.

### **2.7.5. Статистичка анализа**

За статистичку обраду добијених резултата биће употребљен комерцијални програмски пакет *SPSS* (верзија 22.0, *SRSS Inc., Chicago, IL*). Хистопатолошки налаз представљаће златни стандард студије. У анализи добијених резултата користиће се методе дескриптивне статистике: апсолутни и релативни бројеви (n, %), мере централне тенденције (аритметичка средина -*X* и медијана -*Med*), мере варијабилитета (стандардна девијација -*SD*, интервал варијације). Од метода аналитичке (инференцијалне) статистике користиће се методе параметријске статистике (Студентов *T* тест, АНОВА) и методи непараметријске статистике ( $\chi^2$  тест, Фишеров *T* тест тачне вероватноће, *Kruskal-Wallis-ov* тест). Дефинитивни избор статистичких метода зависиће од природе добијених резултата. Праг значајности ( $\alpha$ ) за сва статистичка израчунавања биће 0,05.

### **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Значај ове студије је у утврђивању постојања значајних информација које би клинички лекар применом вертикалне *ex vivo* дермоскопије могао да добије и примени у свакодневном раду, посебно у случајевима малигних пигментних промена коже. Поузданије тумачење класичне хоризонталне дермоскопије може омогућити бољу диференцијацију бенигних од малигних пигментних промена коже, при чему можемо умирити пацијента или му указати на хитност уклањања промене на кожи. Такође, у случајевима када је тумор због своје локације недоступан за хоризонталну дермоскопску анализу, вертикална *ex vivo* дермоскопија омогућавањем анализе субклиничког, латералног ширења тумора и бољом проценом слободних ресекционих маргина, помогла би клиничком лекару у примени адекватније ексцизије тумора и тиме потенцијално смањила учесталост рецидива.

### **2.9. Оквирни садржај дисертације**

Ова студија ће представљати опсервациону, дескриптивну, проспективну студију у области изучавања вертикалне *ex vivo* дермоскопије коришћењем патохистолошког материјала фиксираног у формалину пре даље обраде по протоколу. Основни циљ овог истраживања је дефинисање и дескрипција дермоскопских структура на вертикалном

пресеку ткива и утврђивање њиховог значаја у дијагностици и диференцијацији пигментних лезија коже. Од резултата овог истраживања се очекује боље тумачење хоризонталне *ex vivo* дермоскопије, диференцијација малигних од бенигних пигментних промена коже и процена ширине слободних ресекционих маргина. Због тога сматрамо да овај рад представља значајан стручни и научни допринос у дермоскопској дијагностици и диференцијацији пигментних лезија коже.

### 3. Предлог ментора

За коментора се предлажу Проф. др Слободанка Митровић, ванредни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија и проф. др Димитрије Брашанац, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Патологија. Предложени наставници испуњавају услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

#### 3.1. Компетентност коментора

Радови Проф. др Слободанке Митровић

1. Milosevic B, Cvetkovic A, Ninkovic S, Markovic S, Mitrovic S, Stojanovic B, Radunovic A, Vulovic M and Cvetkovic D. Mammaglobin expression in tissue as a predictor of breast carcinoma aggressiveness. *Vojnosanitetski pregled*, 2021; 78 (2): 160-170.
2. Arsenijevic N, Selakovic D, Katanic Stankovic J, Mihailovic V, Mitrovic S, Milenkovic J, Milanovic P, Vasovic M, Markovic SD, Zivanovic M, Grujic J, Jovicic N. and Rosic G. The Beneficial Role of *Filipendula ulmaria* Extract in Prevention of Prodepressant Effect and Cognitive Impairment Induced by Nanoparticles of Calcium Phosphates in Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021;2021:6670135.
3. Bradic J, Milosavljevic I, Bolevich S, Litvitskiy PF, Jeremic N, Bolevich S, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic J, Jovicic N, Mitrovic S, Jakovljevic V. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuate cardiac ischaemia– reperfusion injury in rats with diabetes mellitus type 2. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020;00:1–10.
4. Djurdjevic P, Todorovic Z, Jovanovic D, Cekerevac I, Novkovic LJ, Mitrovic S, Cemerikic V, Otasevic V, Antic D. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm of the uterus. *Srp Arh Celok Lek*. 2020; 148(9-10): 602-605.
5. Jeremic JN, Jakovljevic VLj, Zivkovic VI, Srejovic IM, Bradic JV, Milosavljevic IM, Mitrovic SLj, Jovicic NU, Bolevich SB, Svistunov AA, Tyagi SC and Jeremic NS\*. Garlic



Derived Diallyl Trisulfide in Experimental Metabolic Syndrome: Metabolic Effects and Cardioprotective Role. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 9100;

6. Pavlovic M, Jurisevic M, Gajovic N, Mitrovic S, Jovanovic M, Radosavljevic G, Pantic J, Radovanovic D, Arsenijevic N, Jovanovic I. IL-32 expression associates with lymph vessel invasion in intestinal type of gastric cancer. *Vojnosanit Pregl*, 2020; 77 (08): 816-825.
7. Kljakic D, Raicevic S, Milosavljevic M, Ilic M, Živanovic A, Radonjic D, Mitrovic S. The influence of the expression of steroid receptors on angiogenesis, proliferation and apoptosis in myomas of pre- and postmenopausal women. *Srp Arh Celok Lek*, 2019; 147(9-10):553-59.
8. Popovic V, Milosavljevic N, Zivkovic Radojevic M, Vojinovic RH, Nedovic N, Mitrovic S, Nedovic J, Tomasevic A. Analysis of postoperative radiotherapy effects within risk groups in patients with FIGO I, II, and III endometrial cancer. *Indian J Cancer*, 2019; 56:341-47.

#### Радови Проф. др Димитрије Брашанац

1. Sanja Radojević-Škodrić, Dimitrije Brašanac, Slaviša M Đuričić, Sofija Glumac, Zlatibor Lončar, Ivan Pavlović, Ana Todorović, Gorana Nikolić, Ivana Baralić, Snežana Pejić. Immunohistochemical analysis of cyclin A expression in Wilms tumor. *PeerJ* 2019; 6:e6212.
2. Danijela Dobrosavljevic, Dimitrije Brasanac, Sofija Glumac, Sanja Radojevic, Lidija Matija, Dejana Stanisavljevic Sensitivity and specificity of ex vivo dermatoscopy: a case series. *Int J Dermatol* 2018;57:915-921.
3. Martina Botic, Martina Kirchner, Dimitrije Brasanac, Jonas Leichsenring, Amelie Lier, Anna-Lena Volckmar, Cristiano Oliveira, Ivo Buchhalter, Fabian Stögbauer, Snezana Zivkovic-Perisic, Benjamin Goeppert, Peter Schirmacher, Roland Penzel, Volker Endris, Albrecht Stenzinger Targeted molecular profiling reveals genetic heterogeneity of poromas and porocarcinomas. *Pathology* 2018; 50:327-332.
4. Jelena Stojkovic-Filipovic, Dimitrije Brasanac, Martina Botic, Novica Boricic, Branislav Lekic Expression of Minichromosome Maintenance Proteins in Actinic Keratosis and Squamous Cell Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018 ;26:165-172.
5. D Skiljevic, B Bonaci-Nikolic, D Brasanac, M Nikolic Apoptosis of keratinocytes and serum DNase I activity in patients with cutaneous lupus erythematosus: relationship with clinical and immunoserological parameters. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31:523-529.
6. Dimitrije Brasanac, Jelena Stojkovic-Filipovic, Martina Botic, Nada Tomanovic, Emilija Manojlovic-Gacic Expression of G1/S-cyclins and cyclin-dependent kinase inhibitors in actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2016; 43:200-10.
7. Martina M Botic, Dimitrije C Brasanac, Jelena M Stojkovic-Filipovic, Ivan V Zaletel, Jerad M Gardner, Sanja L Cirovic Expression of p300 and p300/CBP associated factor (PCAF) in actinic keratosis and squamous cell carcinoma of the skin. *Exp Mol Pathol* 2016; 100:378-385.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Онкологија

## 5. Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Ана Равић Николић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Дерматовенерологија, председник;
2. **Проф. др Биљана Миличић**, редовни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан;
3. **Проф. др Милица Мијовић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици за ужу научну област Патолошка анатомија, члан;

### ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове, Комисија закључује да кандидат Мирјана Попадић испуњава све услове прописане Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука да приступи изради докторске дисертације.

Комисија је утврдила да се ради о оригиналном научном делу које има за циљ да испита значај примене вертикалне *ex vivo* дермоскопије у свакодневном клиничком раду, посебно у случајевима дијагностиковања малигних пигментних промена коже. У случајевима када је пигментна промена, због своје локације, недоступна за хоризонталну дермоскопску анализу, вертикална *ex vivo* дермоскопија омогућава анализу субклиничког, латералног ширења тумора и бољом проценом слободних ресекционих маргина, помогла би клиничком лекару у примени адекватније ексцизије тумора и тиме потенцијално смањила учесталост рецидива. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија је јасна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Мирјане Попадић: „Вертикална *ex vivo* дермоскопија пигментних лезија коже“ и одобри њену израду.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Доц. др Ана Равић Николић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Дерматовенерологија, председник;



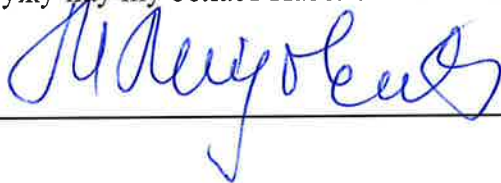
---

2. Проф. др Биљана Миличић, редовни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан;



---

3. Проф. др Милица Мијовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици за ужу научну област Патолошка анатомија, члан;



---

У Крагујевцу, \_\_\_\_\_ 2021. године