

## **Универзитет у Крагујевцу Факултет медицинских наука**

### **1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-1619/3-6 од 26.02.2014. год. именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др мед. Ане Азањац Арсић** под називом

#### **„АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ГЛИОМА“**

На основу одлуке Научно-наставног већа, формирана је Комисија у саставу:

- Проф. Др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област неурологија, председник
- Проф. Др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
- Проф. Др Татјана Пекмезовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Епидемиологија, члан
- Проф. Др Даница Грујичић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан
- Проф. Др Милена Илић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Епидемиологија, члан

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

#### **Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др мед. Ане Азањац Арсић под називом “Анализа фактора ризика за настанак глиома“**

Кандидат **др мед. Ана Азањац Арсић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

## 2.1. Биографија кандидата

### А. Лични подаци

Ана Азањац Арсић рођена је 27.06.1984. године у Ивањици. Медицински факултет уписала је 2003. године, а дипломирала у јулу 2009. године са просечном оценом 9,59. По дипломирању, завршила је и приправнички лекарски стаж и положила Стручни испит пред испитном комисијом Министарства здравља Републике Србије. Академске докторске студије, смер Онкологија уписала је 2009/2010 године. Положила је усмени докторантски испит. Од јула 2011. године запослена је на Факултету медицинских наука као сарадник у настави за ужу научну област неурологија. Одлуком Министарства здравља 13.03.2014. године одобрена јој је специјализација из неурологије. Члан је Друштва младих неуролога Србије. Удата је и мајка једног детета.

### Б. Подаци о објављеним радовима

#### 1. Зборници скупова националног значаја категорија (М60)

1.1. **Азањац А**, Вулетић М, Павловић М, Живковић В. Компарација ефеката различитих инхибитора фосфодиестеразе 5 (PDE5) на коронарну ауторегулацију. 48. конгрес студената медицинских наука Србије са интернационалним учешћем, Копаоник 2007. Књига сажетака: 87. М64 –0, 2 бода

1.2. V.Lj.Jakovljević, V.M.Mujović, A.Ranković, M.Radisavljević, **A.Azanjac**, D.M.Djurić: Coronary autoregulation: Interaction between L-arginine/NO system and cytochrome P-450 metabolites of arachidonic acid. The first congress of physiological sciences of Serbia and Montenegro with international participations: “Molecular, cellular and integrative basis of health, disease and therapy” Abstract book: 25 М64-0, 2 бода

1.3. V.Lj.Jakovljević, V.M.Mujović, A.Ranković, M.Radisavljević, **A.Azanjac**, D.M.Djurić: The effects of dypiridamole on coronary flow, nitrite outflow and oxidative stress during coronary autoregulation in isolated rat heart. The first congress of physiological sciences of Serbia and Montenegro with international participations: „Molecular, cellular and integrative basis of health, disease and therapy” Abstract book: 88 М64-0, 2 бода

1.4. V. Lj. Jakovljević, A. Djurić, L. Dačić, **A. Azanjac**, D. M. Djurić: The effects of Vitamin C and L-NAME on coronary flow and nitrite outflow in isolated rat heart. Scientific conference with international participation: „Nutrition, treatment and cardiovascular risk management“ Abstract Book: 123. М 64- 0, 2 бода

1.5. Бошковић Матић Т. , Тончев Г., Милетић Дракулић С., Гавриловић А., Кнежевић З., **Азањац А**. ТИА ризик од настанка исхемијског можданог удара. 8. Конгрес неуролога Србије Копаоник 29.09.-2.10.2011 Зборник сажетака: 92 М 64-0, 2 бода

#### 2. Зборници међународних научних скупова (категорија М30)

2.1. V.Lj.Jakovljević, A.Djurić, L.Dačić. **A.Azanjac**, D.M.Djurić: The effects of vitamin C and folic acid on the coronary circulation in isolated rat heart: different interaction with endothelial Larginine/No system. Acta Physiol 2007; 191(suppl 658): 34 M34 – 0, 5 бодова

2.2. Jakovljević V, Đurić A, Dacic L, **Azanjac A**, Đurić D: The effects of vitamin C and L-name on coronary flow and nitrite outflow in isolated rat heart. A Scientific Conference with International Participation Nutrition Association for Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular, and Research. Belgrade, 2007. Abstract Book 121. M34-0, 5 бодова

2.3. Pavlović M, **Azanjac A**, Živković V, Vuletić M. The effects of homocystein and L-NAME on oxidative stress in isolated rat heart. TDK Konferencija Szeged 2008; Abstract book: 80. M34 – 0, 5 бодова

2.4. Milačić S, Živković V, Milovanović M, **Azanjac A**. Dose-dependent effect of sildenafil coronary circulation of the isolated rat heart. TDK Konferencija Szeged 2008; Abstract book: 86. M34 – 0, 5 бодова

### 3. Часописи националног значаја (категорија M50)

3.1. Jakovljević M, Savić M, Kučević I, Đurić A, Radisavljević M, **Azanjac A**, Đurić D: The effects of dipyridamole on coronary flow, nitrite outflow and oxidative stress during coronary autoregulation in isolated rat heart. Medicus 2005; 6(2):57-61 M52- 1, 5 бод

3.2. M.Savić, I.Kučević, A.Ranković, M.Radisavljević, **A.Azanjac**, V.Lj.Jakovljević: Oxidative stress in rheumatoid arthritis: results of a clinical study. Medicus 2005; 6(2): 80-81. M52 – 1, 5 бод

3.3. Катарина Весић, Александар Гавриловић, Татјана Бошковић Матић, **Ана Азањац**. Милер Фишеров синдром. Медицински часопис, 2013; 47(3): 153-155 M 53- 1 бод

3.4. **Ана Азањац**, Александар Гавриловић, Татјана Бошковић Матић и Катарина Весић: Глиоматоза мозга. Потврда да је рад прихваћен за штампу и распоређен у свеску Медицинског часописа 2014; 48 (1); doi:10. 5937/mckg48-3329. M53-1 бод

3.5. **Ана Азањац**, Гордана Тончев, Катарина Весић, Александар Гавриловић, Татјана Бошковић Матић и Светлана Милетић Дракулић. The clinical outcome and therapy in patient with double seronegative Myasthenia gravis. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. Vol. 15. No 1, mart 2014. M 52 - 1.5 бод

## 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** „Анализа фактора ризика за настанак глиома“

## **Предмет:**

Ова студија ће се бавити утврђивањем значајних фактора ризика за настанак глиома код одраслих.

## **Хипотезе:**

- одређене демографске и социјалне карактеристике представљају фактор ризика за настанак глиома
- чешће присуство малигнитета, нарочито тумора мозга, у породици представља фактор ризика за настанак глиома
- поједини фактори спољашње средине (физичко-хемијски и биолошки фактори) и навике пацијента представљају ризик за појаву глиома

## **2.3. Подобност кандидата**

Кандидаткиња је објавила један рад у целини у домаћем часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

**Ана Азањац**, Александар Гавриловић, Татјана Бошковић Матић и Катарина Весић: Глиоматоза мозга. Потврда да је рад прихваћен за штампу и распоређен у свеску Медицинског часописа 2014; 48 (1); doi:10.5937/mckg48-3329.M53-1 бод

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

Глиоми представљају туморе мозга који потичу од потпорних нервних ћелија које се називају „глијалне“ ћелије. Глиоми су најчешћи тумори мозга и чине око 77% свих примарних тумора мозга. Већина тумора је малигна и средње време преживљавања је између 12 и 24 месеца. Глиобластома мултиформе је најчешћи и најагресивнији примарни тумор мозга са леталним исходом унутар годину дана од постављања дијагнозе. Према подацима из 2010. године у Шумадијском округу, стандардизоване стопе инциденце за глиоме на 100 000 становника су 8, 9 код мушкараца, а код жена 11, 4. Етиологија глиома је непозната. Постоји велики број епидемиолошких студија и истраживања око могућих фактора ризика за настанак глиома, али и даље нема јасних узрока. Међутим, постоји одређена корелација између инциденце и епидемиолошких карактеристика као што су старост, пол и етничка припадност. Према Централном регистру за туморе мозга у САД (CBTRUS), највећа инциденца глиобластома и астроцитоме је од 65. до 74. године живота. Глиоми се чешће јављају код мушкараца него код жена. Резултати бројних студија подржавају хипотезу да су одређени наследни гени повезани са повећаним ризиком за настанак глиома. Постоје неки наследни туморски синдроми који су повезани са настанком глиома као што су неурофиброматоза 1 и 2, Turcot sy и Li Fraumeni syndrome. Сматра се да особе са породичном историјом глиома као и са породичном историјом

неких карцинома (као што су карцином колона, карцином простате, малигни меланом) у првом степену сродства имају повећан ризика за настанак глиома. Излагање терапеутском јонизујућем зрачењу је повезано са повећаним ризиком за настанак тумора мозга. Бројне епидемиолошке студије испитивале су везу између фактора спољашње средине и настанка глиома, али су резултати веома опречни и неконзистентни. Астма, алергије, друге атопијске болести, конзумирање кафе и чаја, употреба статина су инверзно повезани са настанком глиома сугеришу резултати неколико епидемиолошких студија и мета анализа, док неки извештаји не подржавају ову хипотезу. Резултати појединих студија подржавају хипотезу да је хормонски пут укључен у развој глиома, тј. ризик за настанак глиома је већи ако је менарха настала у старијем животном добу, док је смањен ризик за настанак глиома код жена које су користиле оралне контрацептиве. Људи су на свом радном месту изложени читавом спектру потенцијалних карциногена. Примећена је значајна повезаност између ризика од настанка глиома код радника у петрохемијској индустрији, гумарској индустрији, рафинерији нафте и противпожарној заштити. Растварачи хлора, нарочито угљентетрахлорид, се доводе у везу са настанком глиома код професионално изложених лица, али такође постоји недовољно доказа и студија које би потврдиле ову хипотезу. Резултати појединих студија указују да коришћење мобилних телефона дуже од десет година повећава ризик од настанка високо градусних глиома. Као могући фактори ризика помињу се још инфекције вирусима и паразитима, трауме главе, епилепсија, врусни енцефалитиси, менингитиси, поједини лекови, пушење, алкохол, фарба за косу, нитрозоамини, олово, гама зрачење и други.

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

### **Циљеви:**

Да се у одређеној групи пацијената утврди:

- учесталост појединих фактора ризика за настанак глиома
- да ли постоји корелација сваког појединачног фактора ризика са настанком глиома
- да ли постоји повезаност између појаве глиома и демографских карактеристика пацијената
- да ли постоји повезаност између појаве глиома и социјалног статуса
- да ли постоји повезаност између појаве глиома и породичне историје болести
- да ли постоји повезаност између појаве глиома и личне историје оболелог
- да ли постоји повезаност између појаве глиома и изложености факторима спољашње средине (физичко-хемијски и биолошки фактори)

- да ли постоји повезаност између појаве глиома и навика оболелог

**Значај.** Значај ове студије је у испитивању утицаја бројних фактора ризика за настанак глиома код одраслих. С обзиром на пораст броја оболелих од ове болести, његова превенција има велики здравствени значај. Резултати ове студије би допринели бољем планирању превенције појаве глиома код одраслих.

## 2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Глиоми су најчешћи примарни тумори мозга са великим малигним потенцијалом и лошом прогнозом. Упркос све већем броју епидемиолошких студија и истраживања око могућих фактора ризика у настанку глиома, и даље нема јасних узрока. Иако не постоји популација која нема ризик за настанак глиома, постоји одређена корелација између инциденце и одређених епидемиолошких карактеристика као што су пол, старост и етничка припадност. Сматра се глиоми настају кроз акумулацију генских мутација и да генетски фактори имају удела у настанку 5-10% свих глиома. Бројне епидемиолошке студије су испитивале утицај различитих физичких, хемијских и биолошких агенаса на настанак глиома при чему су резултати били неконзистентни. Терапеутско јонизујуће зрачење је једини установљени фактор ризика за појаву глиома. Студије коришћења кафе, алкохола, чаја и цигарета нису пружиле убедљиве доказе о евентуалној вези са настанком глиома. Неколико студија је сугерисало на могућу улогу имуног система у туморогенези при чему је показана инверзна асоцијација са алергијским болестима. Примећена је значајна повезаност између повећаног ризика од настанка глиома код радника који раде у одређеним индустријским постројењима. Нове епидемиолошке студије испитују потенцијалну повезаност дуготрајног коришћења мобилних телефона и ризика за настанак глиома.

## 2.7. Методе истраживања

**А. Врста студије:** Истраживање ће бити реализовано по типу клиничке опсервационе студије случај контрола („case/control study“).

**Б. Популација која се истражује:** У испитивање ће бити укључени пацијенти којима је дијагностикован и патохистолошки потврђен глиом мозга (астроцитом WHO градус II, олигоастроцитом WHO градус II, олигодендроглиом WHO градус II, анапластични астроцитом WHO градаус III, анапластични олигоастроцитом WHO градус III, анапластични олигодендроглиом WHO градус III и глиобластом мултиформе WHO градус IV), на Клиници за неурологију, Клиници за неурохирургију и Центру за патоанатомску дијагностику Клиничког центра Крагујевац, као и пацијенти оперисани на Клиници за неурохирургију Клиничког центра Србије, а који су на радио и хемиотерапији у Центру за онкологију КЦ Крагујевац. Испитивање ће обухватити пацијенте старије од 18 година са територије Шумадијског круга у току трогодишњег периода. Подаци ће се прикупљати

проспективно и делом ретроспективно коришћењем Епидемиолошког упитника који се састоји из осам делова, а то су: општи подаци, социјално стање, породична историја, лична историја, подаци о изложености, навикама, исхрани и подаци из историје болести. Ретроспективно ће се подаци прикупљати у току једногодишњег периода обзиром да је просечно време преживљавања пацијената којима је дијагностикован глиом од 12 до 24 месеца.

**В. Узроковање:** Групу случајева чиниће пацијенти старији од 18 година којима је патохистолошки потврђен глиом. Регистроваће се све варијабле и фактори ризика потенцијално значајни за настанак глиома. Контролну групу чиниће двоструко више пацијената који ће бити селектовани међу пацијентима који су хоспитализовани у Клиничком центру Крагујевац, а који не болују од малигнух болести (нпр. оболели од кардиоваскуларних болести, болести гастроинтестиналног система, траума...) и који у личној и породичној анамнези немају историју глиома, а имају сличне одређене карактеристике са пацијентима истраживачке групе: 1) узраст (+/-5 година); 2) пол; 3) расна и етничка припадност 4) примљени у приближно сличном временском периоду као пацијенти из групе случајева. Уколико буде више од две одговарајуће контроле, предност ће се дати контроли са најближим датумом пријема у Клинички центар. У студији ће учествовати пацијенти који испуњавају следеће критеријуме за укључивање: 1) постављена дијагноза глиома према важећим критеријумима Светске здравствене организације 2) потписан формулар информисаног пристанка од стране пацијента. Критеријуми за искључивање пацијента из клиничког испитивања биће следећи: 1) пацијенти млађи од 18 година 2) повреда протокола студије.

### **Г. Варијабле које се мере у студији:**

Независне варијабле:

- пацијенти којима је дијагностикован глиом
- основне карактеристике пацијента: животна доб, пол, придружене болести, телесна висина, телесна тежина

Зависне варијабле: фактори ризика

- генетски фактори ризика (присуство неког од наследних синдрома, породична историја глиома, присуство малигнитета у првом степену сродства)
- хемијски фактори ризика (растварачи хлора, пестициди, олово, изложеност појединим хемијским једињењима у петрохемијској индустрији, нафтној индустрији, гумарској индустрији, фарбе за косу)
- физички фактори ризика (електромагнетно зрачење, терапеутско и дијагностичко јонизујуће зрачење, употреба мобилних телефона)

- биолошки фактори ризика (инфекције вирусима, бактеријама и паразитима)

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

На основу података из радова који су се бавили сличном темом одређени су независни фактори ризика за настанак глиома. За континуиране варијабле узета је разлика између две средње вредности и њихова СД, односно за категоријске варијабле узета је изложеност (%) и odds ratio. Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80% вероватноће грешке првог типа (алфа) од 0,05 и effect size од 0,625 (Wrens et al (2001) и Michaud et al (2010)). Групе ће бити формиране као два пута већи број контрола у односу на случајеве. Полазећи од ових параметара, на основу програма G power 3.2.1. произилази да је потребно најмање 84 пацијента у обе групе (28 пацијената у групи случајева и 56 пацијената у контролној групи), али да је због мултиваријабилне анализе пожељно да буде бар 100 пацијената у групи случајева.

#### **Ђ. Статистичка обрада података**

Прикупљени подаци ће бити унети у компјутерску базу података, а за обраду података ће се користити програм SPSS Statistics 20. Дескриптивне статистике ће бити генерисане за све варијабле у студији, укључујући средњу вредност и стандардну девијацију за континуиране варијабле са нормалном дистрибуцијом и релативне фреквенце за категоријске варијабле. За континуиране варијабле значајност разлика ће се тестирати параметријским (Студентов t-тест) и непараметријским тестовима (Mann Whitney тест) у случају неправилне дистрибуције података. За категоријске варијабле ће се користити хи-квадрат тест и Fisherov тест. Резултати ће се сматрати статистички значајним уколико је  $p < 0,05$ . Униваријабилна повезаност испитиваних варијабли са исходом ће бити процењена уз помоћ логистичке регресије за сваку варијаблу понаособ. Након тога ће се урадити модел мултипле логистичке регресије са искључењем варијабли које прелазе праг од  $p > 0,05$ . Резултати ће бити презентовани текстуално, табеларно и графички.

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

Обзиром да је узрок настанка глиома још увек непознат и да се у литератури помињу бројни фактори ризика очекујемо да ће резултати наше студије бар делимично допринети етиолошком разјашњењу настанка ове болести. Резултати ове студије ће имати практични значај за лекаре у креирању превентивних мера за спречавање настанка ове болести чија је инциденца последњих деценија у порасту.

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

Глиоми чине 2% свих малигних тумора и 77% свих тумора мозга. Етиологија глиома је непозната. У литератури се описују бројни фактори ризика повезани са настанком глиома.



Истраживање ће бити реализовано по типу клиничке опсервационе студије случај контрола. Групу случајева чиниће пацијенти старији од 18 година којима је патохистолошки потврђен глиом у Центру за патоанатомску дијагностику Клиничког центра Крагујевац у трогодишњем периоду. Контролну групу чиниће двоструко више пацијента са сличним карактеристикама као група случајева. Подаци ће се прикупљати проспективно и делом ретроспективно коришћењем Епидемиолошког упитника. За анализу података користиће се униваријантна и мултиваријантна логистича регресија. Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

Обзиром да је узрок настанка глиома још увек непознат и да се у литератури помињу бројни фактори ризика очекујемо да ће резултати наше студије бар делимично допринети етиолошком разјашњењу настанка ове болести.

Резултати ове студије ће имати практични значај за лекаре у креирању превентивних мера за спречавање настанка ове болести чија је инциденца последњих деценија у порасту.

## **2.10. Име потенцијалног ментора:**

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже Проф. Др Гордану Тончев која је ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област неурологија.

## **2.11. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно шподручје: Онкологија

## **2.12. Научна област чланова комисије**

- Проф. Др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област неурологија, председник
- Проф. Др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
- Проф. Др Татјана Пекмезовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Епидемиологија, члан
- Проф. Др Даница Грујичић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан
- Проф. Др Милена Илић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Епидемиологија, члан

## Закључак и предлог комисије

- Др мед. Ана Азањац Арсић сарадник у настави на предмету Неурологија, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, на основу досадашње стручне, научне и педагошке активности испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука и законом о универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.
- Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитују фактори ризика за настанак глиома
- Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Ане Азањац Арсић бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледају фактори ризика за настанак глиома код одраслих
- Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Ане Азањац Арсић под називом „Анализа фактора ризика за настанак глиома“ и одобри њену израду.

Чланови комисије:

- Проф. Др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област неурологија, председник
- 
- Проф. Др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
- 
- Проф. Др Татјана Пекмезовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Епидемиологија, члан
- 
- Проф. Др Даница Грујичић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан
- 
- Проф. Др Милена Илић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Епидемиологија, члан
-

