

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-513/8-1 од 29.01.2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата магистра медицинских наука др Ана Б. Петрушевски, под називом:

„Фактори ризика и предиспозиција у настанку неуролошких компликација код болесника са инфекцијом централног нервног система“

Чланови комисије су:

1. Проф. др Драган Микић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Инфективне болести, председник
2. Проф. др Олгица Гајовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан
3. Проф. др Дарко Ножић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Инфективне болести, 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

Кандидат, магистар медицинских наука др Ана Б. Петрушевски, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Ана Б. Петрушевски (девојачко Антић), магистар медицинских наука, инфектолог, рођена је 25.01.1977. године у Краљеву, где је завршила Гимназију, са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу је уписала 1995. године, а дипломирала је јуна 2002.

године са просечном оценом 9,49. У току студија медицине, поводом Дана факултета сваке године је награђивана за постигнуте успехе. Добитник је Универзитетске награде и награде Норвешке амбасаде. Постдипломске студије у Крагујевцу на смеру Неуронауке је уписала 2003. године. Усмени магистарски испит је положила са оценом 10. Магистарску тезу под називом: „Специфичност телесног трауматизма код зависника третираних у Служби хитне медицинске помоћи“, одбранила је 14.04.2008. године и стекла звање магистра медицинских наука. Исте године уписала је трећу годину докторских студија, на смеру Неуронауке. Од августа 2003. године до октобра 2007. године радила је у Служби хитне медицинске помоћи у Краљеву. Почевши од 01.11.2007. године запошљена је у Инфективном одељењу Здравственог центра “Студеница” у Краљеву, као лекар на специјализацији из Инфектологије. После положеног специјалистичког испита из Инфектологије у Инфективној клиници у Крагујевцу, са одличним успехом, од јануара 2013. године ради као специјалиста за Инфективне болести Здравственог центра “Студеница” у Краљеву. Говори енглески и француски језик.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „ Фактори ризика и предиспозиција у настанку неуролошких компликација код болесника са инфекцијом централног нервног система“

Предмет: Наведена студија ће се бавити утврђивањем присуства и специфичности фактора ризика и предиспозиције у настанку неуролошких компликација код пацијената са инфекцијом централног нервног система (ЦНС) у односу на популацију оболелих од инфекције ЦНС без присутних неуролошких компликација. Посматраће се сет фактора као независне варијабле, које могу утицати на испољавање неуролошких компликација, као зависне варијабле код инфекција ЦНС.

Хипотезе:

- 1.** Фактори ризика (краниocereбралне трауме, паракранијалне инфекције, неурохируршке интервенције, срчане мане) код пацијената са инфекцијом ЦНС имају значајан утицај на појаву неуролошких компликација, ток и исход болести.
- 2.** Фактори предиспозиције (хроничне болести, болести зависности, стања имунодефицијенције) код пацијената са инфекцијом ЦНС имају значајан утицај на појаву неуролошких компликација, ток и исход болести.
- 3.** У болесника са инфекцијом ЦНС и неуролошким компликацијама, у односу на болеснике без неуролошких компликација, постоји већа учесталост сета наведених фактора ризика и предиспозиције и сваког од појединих фактора.

4. У болесника са инфекцијом ЦНС са више фактора ризика и предиспозиције постоји значајно већа вероватноћа за развој неуролошких компликација.
5. Одговарајућим статистичким тестовима могуће је дефинисати предиктивне факторе ризика и предиспозиције за настанак неуролошких компликација у болесника са инфекцијом ЦНС.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио три рада у целини, у домаћим часописима са рецензијом, у којима је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

1. Антић А, Чановић П. Колера - некада и сада. Медицински преглед 2010; 63(7-8): 579-582. М51
2. Петрушевски А. Српски лекари - књижевници 19.века. Војносанитетски преглед 2012; 69(8): 730-734. М23 (3 бода)
3. Петрушевски А. Историјат развоја инфективних болести старог и средњег века са посебним освртом на кугу и лепру. Војносанитетски преглед 2013; 70(7): 704-708. М23 (3 бода)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Под термином инфекција ЦНС подразумевају се обољења као што су менингитис, који представља упалу можданих опни или опни кичмене мождине, енцефалитис, који представља упалу можданог ткива и мијелитис, који представља упалу ткива кичмене мождине. Према литературним подацима у факторе ризика за настанак наведених обољења сврставају се узраст, краниocereбралне трауме, паракранијалне инфекције, неурохируршке интервенције, септичка жаришта и срчане мане. Важну улогу за настанак инфекција ЦНС имају и фактори предиспозиције, међу којима су најчешћи шећерна болест, срчана и бубрежна обољења, малигне болести, алкохолизам, стања имунодефицијенције и др. Међутим, досадашња истраживања су показала да поменути фактори ризика и предиспозиције, поред већ поменутог представљају и важне чиниоце за настанак неуролошких компликација и секвела код болесника са инфекцијама ЦНС.

Утврђено је да су међу болесницима са инфекцијама ЦНС у посебном ризику за развој неуролошких компликација имунокомпромитовани пацијенти, нарочито оболели од малигнух болести и они који добијају имуносупресивну терапију. Резултати једне новије студије која је спроведена на 269 болесника са бактеријским менингитисом показали су да је код 21% оболелих дошло до развоја неког од неуролошких дефицита. У истој студији је потврђено да је одлагање у примени антибиотске терапије било повезано са појавом

компликација и неповољним клиничким исходом. Према резултатима досадашњих истраживања неуролошке компликације се региструју код 20% до 30% свих случајева бактеријског менингитиса и код чак 50% оболелих од туберкулозног менингитиса, док су код оболелих од вирусних менингитиса оне ретке. Међутим, код оболелих од акутних вирусних енцефалитиса неуролошке компликације су веома честе и озбиљне, а ти болесници имају лошију прогнозу, при чему тешке форме готово увек остављају секвеле. Неуролошке компликације се најчешће јављају у виду конвулзија, фокалних неуролошких инфекција, хидроцефалуса, оштећења кранијалних нерава и неуроендокриних структура, затим као цереброваскуларне абнормалности и различити нивои психичких промена.

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

Циљеви:

1. Утврдити постојање и врсту неуролошких компликација код болесника са различитим врстама инфекција ЦНС.
2. Утврдити постојање, специфичност и значај фактора ризика (краниоцеребралне трауме, паракранијалне инфекције, неурохируршке интервенције, срчане мане) код болесника са инфекцијама ЦНС.
3. Утврдити постојање, специфичност и значај фактора предиспозиције (хроничне болести, болести зависности, стања имунодефицијенције) код болесника са инфекцијама ЦНС.
4. Упоредити учесталост, специфичност и значај фактора ризика код оболелих од инфекција ЦНС са и без неуролошких компликација.
5. Упоредити учесталост, специфичност и значај фактора предиспозиције код оболелих од инфекција ЦНС са и без неуролошких компликација.
6. Утврдити учесталост и специфичност појединих фактора ризика и предиспозиције у болесника са инфекцијама ЦНС и неуролошким компликацијама.
7. Утврдити предиктивну вредност појединих фактора ризика и предиспозиције за настанак неуролошких компликација код болесника са инфекцијама ЦНС коришћењем адекватне статистичке анализе.

Значај:

Значај студије се огледа у добијању прецизних података о постојању и специфичности посматраног сета фактора ризика и предиспозиције за настанак неуролошких компликација код болесника са инфекцијом ЦНС. Осим тога, резултатима студије утврдиће се и међусобни однос наведених фактора ризика и предиспозиције код

болесника са инфекцијама ЦНС са и без неуролошких компликација. Резултати студија ће допринети сагледавању елемената превенције у погледу настанка неуролошких компликација код болесника са инфекцијама ЦНС.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Ретроспективне студије о факторима ризика и предиспозиције за развој неуролошких компликација код одраслих особа оболелих од менингитиса и енцефалитиса без обзира на препознавање важности овог проблема су малобројне и углавном су ограничене на одређене врсте енцефалитиса. Тако на пример, Мисра и Калита су у својој студији на 148 болесника са енцефалитисом (просечне старости 26 година) као неуролошку компликацију регистровали епилептички напад код 42,6% болесника, при чему је чак 18 од њих имало епилептични статус. У 75% случајева епилептички напад је регистрован код болесника који су имали херпес симплекс инфекцију, а као независни фактор ризика наведен је узраст болесника.

Према резултатима ранијих студија, појава можданог апсцеса, као неуролошке компликације инфекције ЦНС регистрована је значајно чешће код пацијената са краниocereбралним траумама и неурохируршким интервенцијама, у односу на болеснике код којих су регистровани отитис и урођене срчане мане. Овакви резултати су протумачени постојањем тежих промена у популацији пацијената са краниocereбралним траумама и етиологијом инфекција ЦНС.

Досадашње студије које су се бавиле појавом неуролошких компликација код болесника са инфекцијама ЦНС разматрале су мали број фактора ризика и предиспозиције који утичу на појаву тих компликација. Поред тога, постојеће студије нису указале на однос поменутих фактора у настанку инфекција ЦНС и њихових неуролошких компликација. Због тога се наметнула потреба за утврђивањем вишеструких фактора ризика и предиспозиције за настанак неуролошких компликација код болесника са инфекцијама ЦНС, као и њиховог односа код болесника са и без неуролошких компликација. Оваква разматрања би указала на неопходност правовременог санирања и контролу примарних жаришта, а самим тим и на могућност превенирања развоја неуролошких компликација. У складу са тим могућност потпуног излечења била би значајно већа а самим тим и прогноза инфекција ЦНС значајно боља.

2.7. Методе истраживања

А) Врста студије:

Истраживање је спроведено по типу угњеждене студије контроле случаја у кохорти болесника са инфекцијом ЦНС.

Б) Популација која се истражује:

У студију ће бити укључена група од 130 испитаника оба пола са дијагнозом менингитиса или енцефалитиса, животне старости од 6 до 75 година. Сви испитаници су били хоспитализовани у инфективном одељењу Здравственог центра “Студеница” у Краљеву у периоду од 1990. до 1995. године и од 2005. до новембра 2013. године. Наведени периоди су посматрани због повећане учесталости инфекција ЦНС у то време, као и због могућности упоређивања ефеката примењене антибиотске и друге медикаментозне терапије.

В) Узорковање:

У популацији оболелих од инфекција ЦНС анализираће се:

1. Испитаници са дијагнозом инфекције ЦНС (бактеријски менингитис, вирусни менингитис и вирусни енцефалитис) код којих не постоје неуролошке компликације.
2. Испитаници са дијагнозом инфекције ЦНС (бактеријски менингитис, вирусни менингитис и вирусни енцефалитис) код којих постоје неуролошке компликације.

Г) Варијабле које се мере у студији:

Посматране су социодемографске карактеристике пацијената (пол, узраст, степен образовања, брачни статус), клиничке карактеристике (врста инфекције ЦНС, постојање и врста неуролошких компликација, трајање хоспитализације, дужина лечења у јединици интензивне неге, врста и дужина примене антимикробне терапије) и фактори ризика и предиспозиције у настанку неуролошких компликација инфекција ЦНС. У периоду од 1990. до 1995. године посматрано је примена кристалног пеницилина и хлорамфеникола, док је у периоду од 2005. до новембра 2013. године анализирана примена ванкомицина и цефалоспорина.

Независне варијабле (узроци):

- паракранијалне инфекције (тонзилофарингитис, отитис, синуситис, дентална обољења),
- краниотрауме,
- неурохируршке процедуре

- хронична обољења (шећерна болест, срчана обољења, хипертензија)
- малигне болести
- алкохолизам, пушење
- имунодефицијенција

Зависне варијабле (исход):

- неуролошке компликације (апсцес мозга, хемипареца, церебритис, церебелитис, ромбенецефалитис, епилепсија, кома),
- психички поремећаји,
- смртни исход

Збуњујуће варијабле

- старост,
- пол испитаника,
- годишње доба јављања болести

Д) Снага студије и величина узорка:

На основу података из литературе, учесталост појављивања неуролошких компликација код испитаника са факторима ризика и диспозиције у просеку је износила 50%. Учесталост појављивања ове врсте компликација код испитаника без фактора ризика и предиспозиције се кретала у распону од 4% (дијабетес, краниотраума) до 40% (отитис). Узимајући напред наведене податке, за ниво значајности од 0,05 и 1-В (статистичка моћ теста) од 80% потребна величина узорка била би 80 испитаника. Потребна величина узорка за валидно извођење мултиваријантне регресионе анализе са посматраних по 7 фактора ризика и предиспозиције била би 125 испитаника.

Ђ) Статистичка обрада података:

Све варијабле описаћемо класичним дескриптивним методама. Значајност разлика у подгрупама испитаника ће се утврдити Пирсоновим Хи-квадрат тестом. Логистичко-регресионом анализом одређиваћемо предикторе појаве компликација у анализираној групи испитаника. Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Од студије се очекује да утврди значајно веће присуство и специфичност фактора ризика и предиспозиције у настанку неуролошких компликација код пацијената са инфекцијом ЦНС у односу на популацију оболелих од инфекција ЦНС без неуролошких компликација. За разлику од досадашњих, малобројних и релативно нових студија које су се бавиле овом проблематиком, у којима се утврђују фактори ризика као што су узраст, пол, сезона и то само код одређених врста менингитиса, односно енцефалитиса, ова студија ће посматрати сет фактора, као независне варијабле, које могу утицати на испољавање неуролошких компликација, као зависне варијабле код инфекција ЦНС, не посматрајући циљано одређену врсту инфекције ЦНС. Фактори ризика и предиспозиције ће се посматрати као композитни фактор (утврђиваће се присуство било ког од наведених фактора код истог болесника) под претпоставком да више фактора даје већу вероватноћу неуролошких компликација.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Инфекције ЦНС могу бити изазване различитим врстама микроорганизама, али су то најчешће бактерије и вируси. Досадашња истраживања о факторима ризика и предиспозиције за настанак неуролошких компликација у одраслих особа са инфекцијама ЦНС су малобројна, релативно нова и ограничена на специфичне врсте инфекција. Ова студија ће укључити укупно 130 пацијената, оба пола, старости од 6 до 75 година, који су под дијагнозом бактеријског, вирусног менингитиса и енцефалитиса хоспитализовани у инфективном одељењу у Краљеву. Истраживање је спроведено по типу угњеждане студије контрола случај у кохорти болесника са инфекцијом ЦНС. За обраду података су коришћене дескриптивне статистичке методе, а значајност разлика у подгрупама испитаника је утврђена Хи-квадрат тестом.

За разлику од досадашњих студија којима се утврђују фактори ризика као што су узраст, пол, сезона и то код одређених врста менингитиса, односно енцефалитиса, ова студија ће посматрати сет фактора као независне варијабле, које могу утицати на испољавање неуролошких компликација, као зависне варијабле код инфекција ЦНС, не посматрајући циљано одређену врсту инфекција ЦНС.

Препознавањем и утврђивањем присуства вишеструких чинилаца који доводе до развоја неуролошких компликација инфекција ЦНС стварају се услови за формирање елемената превенције неуролошких компликација ових инфекција.

2.10. Предлог потенцијалног ментора

Комисија предлаже за ментора ове докторске дисертације проф. др Олгицу Гајовић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Неуронауке

2.12. Научна област чланова комисије:

1. Проф. др Драган Микић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Инфективне болести;
2. Проф. др Олгица Гајовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести:
3. Проф. др Дарко Ножић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Инфективне болести.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова магистар медицинских наука др Ана Б. Петрушевски испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању, за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а методологија је прецизна и јасна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација кандидата магистра медицинских наука др Ане Б. Петрушевски бити од великог научног и практичног значаја у сагледавању фактора ризика и предиспозиције у настанку неуролошких компликација инфекција централног нервног система.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата магистра медицинских наука др Ане Б. Петрушевски под називом **“Фактори ризика и**

предиспозиција у настанку неуролошких компликација код болесника са инфекцијом централног нервног система“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф.др Драган Микић**, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Инфективне болести, председник;

2. **Проф. др Олгица Гајовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан;

3. **Проф. др Дарко Ножић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Инфективне болести, члан.

У Крагујевцу,

17.03.2014.