

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

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО		26. 07. 2023	
Орг. јед.	Број	Полта	Бројност
5	7576		

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

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број: IV-03-423/33 од 14.06.2023. имуновани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Марије Вранеш, под називом:

**„Ефекат терапијске измене плазме код пацијената са различитим неуролошким поремећајима“**

Чланови комисије су

1. др Марија Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник;
2. др Евица Динчић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан;
3. др Катарина Весић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан.

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

**2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**  
Кандидаткиња Марија Вранеш испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

**2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације**

Терапијска афереза је процедура којом се отклања онај део болесникове крви (плазма, неки њен састојак или крвне ћелије) који је патолошки измењен или у коме се налази „патогени супстрат“. У зависности од врсте издвојеног супстрата, терапијска афереза може бити терапијска измена плазме и цитафереза.

Терапијски аферезни поступци бележе сталан пораст у броју изведених процедура, а основни циљ им је да постигну смањење садржаја „патогена“ у циркулацији до нивоа који више неће неповољно утицати на ток болести.

Механизми повољног терапијских афереза могу бити постигнути мењањем односа антигена и антитела, модификацијом активности медијатора/моулатора инфламацијских процеса или имунског система, деблокирањем мононуклеусно-фагоцитног система, смањењем експресних количина крвних ћелија и побољшањем реолошких својстава крви, а понекад плацебо ефектом. Са друге стране, инфузијом нормалне хумане плазме – као заменика за отклоњен волумен, могуће је постићи надокнаду оног конституента плазме који је дефицитаран, односно недостаје у болесниковој крви.

Према највећем броју аутора у току ТИП потребно је уклонити плазму у количини 35 до 55 мл/кг телесне масе болесника.

Протокол терапијске измене плазме је различит и у зависности од врсте болести и стања у коме се налази болесник. Много је болести које се могу третирати терапијском изменом плазме и до данас њихов број није дефинитивно закључен.

Евидентирано је више од 150 поремећаја код којих се примењује ТИП иако нису свуда постигнути једнаки терапијски ефекти.

Приступ треба да је индивидуалан и потребно је пратити стање болесника, па уколико после класичне терапије нема помака, укључити ТИП када за то постоје базични критеријуми.

## **2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада**

С обзиром да аферезни поступци бележе сталан пораст у броју изведених процедура код неуролошких пацијената, очекивани резултати би требали да укажу на све користи које ова процедура као терапија може донети, али и на споредне ефекте које се дешавају или се могу десити код ових пацијената.

Повољан ефекат лечења се манифестује повратком ослабљених рефлекса, нормализовањем моторних функција, ишчезавањем дисфункције говора и гутања.

Ово је пионирска студија на нашим просторима чији би резултати могли да буду одлична основа за даљи истраживачки рад.

## **2.3. Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације**

Наслов: Ефекат терапијске измене плазме код пацијената са различитим неуролошким поремећајима

Циљ: утврдити да ли постоји побољшање код неуролошких пацијената након примењене терапијске измене плазме, онда када пацијенти у погоршању нису одреаговали адекватно

на стандардну пулсну кортиостероидну терапију и онда када је ТИП једина терапијска опција.

Специфични циљеви испитивања:

1. Испитати да ли постоји клиничко побољшање код неуролошких пацијената након терапијске измене плазме.
2. Испитати лабораторијске анализе (комплетну крвну слику, хемостазни статус и параметре посматрања специфичне за одређене болести).
3. Анализирати параметре који се прате код терапијске измене плазме како би се и они упоредили са клиничким исходом ТИП-а. Ти параметри су приступ (периферна вена или централни венски катетер), количина уклоњене плазме, количина супституције, количина процесуиране крви, количина утрошеног антикоагуланса, биланс течности, волумен измењене плазме, време трајања процедуре и на крају сам успех процедуре.

Хипотезе:

1. Постоји значајно клиничко побољшање код неуролошких пацијената након терапијске измене плазме.
2. Најбољи терапијски учинак се показује код неуролошких пацијената код којих је несметано спроведено 5 циклуса терапијске измене плазме

## **2.4. Методе истраживања**

### **2.4.1. Врста студије**

Истраживање је дизајнирано као клиничка уницентрична ретроспективна студија.

### **2.4.2. Популација која се истражује**

Студија ће обухватити 22 пацијента са различитим неуролошким поремећајима хоспитализованих на Клиници за Неурологију у периоду од децембра 2019. године до децембра 2022. године.

Пре отпочињања студије обезбедиће се одобрење Етичког комитета УКЦ Крагујевац. Поступање са испитаницима ће се одвијати у складу са начелима етичности (Хелсиншка декларација) и принципима добре клиничке праксе. Од сваког испитаника ће се обезбедити писани пристанак за укључење у истраживање.

### **2.4.3. Узорковање**

Испитаници – 22 пацијента који се лече на Клиници на Неурологију и болују од различитих неуролошких поремећаја:

- 1) *Myasthenia gravis* (4 пацијента)
- 2) *Sclerosis multiplex* (12 пацијената)
- 3) *Syndrome Guillain – Barre* (6 пацијента)

Критеријуми за укључење у студију:

- 1) хоспитализација на Клиници за Неурологију

- 2) дијагностикован неуролошки поремећај
- 3) утврђена неефикасност пулсне кортикостероидне терапије
- 4) старост (19-70 година)
- 5) одсуство раније примењеног ТИП

Анализа података ће се спровести у Служби за снабдевање крви и крвним производима Клиничког центра Крагујевац. Анализираће се историје болести за све пацијенте код којих је рађена терапијска измена плазме у периоду од децембра 2019. године до децембра 2022. године. У овом историја болести у обзир ће се узимати дијагноза, лабораторијске анализе, параметри у оквиру процедуре ТИП и коначан исход терапијске измене плазме.

За терапијску измену плазме користи се апарат Spectra Optia® аферезни систем. Spectra Optia® аферезни систем је сепаратор за крвне компоненте који се може користити за извођење терапијских афереза, колекције ћелија и процедуре обраде ћелија. Сама доступност процедура варира од државе до државе. Нема познатих контраиндикација за употребу Spectra Optia® аферезног система осим оних у вези са инфундирањем раствора и супституционих течности како захтева аферезна процедура, као и оних у вези са свим врстама аутоматизованих аферезних система.

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

- 1) Аускултација срца, плућа, мерење притиска, налаз ЕКГ-а, палпација абдомена и преглед екстремитета
- 2) Лабораторијске анализе (комплетна крвна слика, РТ, INR, аРТТ, фибриноген, AST, ALT, ниво албумина, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, CRP)
- 3) Параметри који се прате у терапијској измени плазме:
  - а) приступ (периферна вена или централни венски катетер),
  - б) количина уклоњене плазме,
  - в) количина супституције,
  - г) количина процесуиране крви,
  - д) количина утрошеног антикоагуланса,
  - ђ) биланс течности,
  - е) волумен измењене плазме,
  - ж) време трајања процедуре
  - з) коначан исход ТИП-а - успешност процедуре

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

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно објављене студије сличног ретроспективног дизајна. За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. Узимањем у обзир варијабли наведене студије као и

специфичност саме процедуре ТИП, те броја неуролошких пацијената погодних за ТИП, укупан број испитаника је прорачунат на најмање 20.

#### **2.4.5. Статистичка анализа**

За обраду података користиће се статистички пакет SPSS 22.0. Пре статистичке обраде података, испитаће се правилност расподеле добијених вредности. Уколико вредности буду имале правилну расподелу користиће се параметарски Student-ов t тест, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског Mann-Whitney теста. Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група је одређена на  $p < 0.05$ .

#### **2.5. Значај истраживања за развој науке**

Ово истраживање може дати нове податке о повољним али и нежељеним ефектима терапијске измене плазме код оболелих од неуролошких болести које имају имунску основу, мултипле склерозе, миастеније гравис и *Guillain – Barre* синдрома, у стањима када је то једина терапијска опција и о утицају параметара који се прате приликом извођења терапијске измене плазме на сам клинички исход. У литератури углавном нема поређења терапијских ефеката и нежељених ефеката измене плазме у ове три болести.

Резултати овог истраживања имају значајан потенцијал за публикување у престижним научним часописима из области неурологије, имунологије, трансфузиологије.

#### **2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје**

Тема докторске дисертације и планирано истраживање су оригинални, досадашња истраживања се нису бавила поређењем ефеката терапијске измене плазме и различитих параметара који се прате приликом извођења терапијске измене плазме на клинички одговор у мултиплој склерози, миастенији гравис и *Guillain – Barre* синдрому у стањима нереаговања на пулсну кортикостероидну терапију и када је терапијска измена плазме једина опција.

#### **2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата**

Субспецијалиста клиничке трансфузије др Марија Вранеш је рођена 27.02.1973. године у Београду. Основну и средњу школу је завршила у Крагујевцу.

Медицински факултет у Крагујевцу уписала је 1991/1992. године, а завршила 1998/1999. године.

Обавезан приправнички стаж обавила је у Општој болници у Чачку 1999/2000. године.

Стручни испит положила је у Београду 2000. године.

Од 1995. до 1999. године радила је у Гинеколошкој ординацији „Деметра“ Крагујевац као медицинска сестра техничар.

Од 1999. до 2002. године радила је у Хитној помоћи Чачак као лекар опште праксе.

Од 2003. до 2004. године радила је у Дому здравља Крагујевац, кућно лечење као лекар опште праксе.

Од 2004. године запослена у сталном радном односу у Универзитетском клиничком центру Крагујевац на трансфузији.

Специјалистички испит из трансфузије положила 2005. године у Институту за трансфузију крви „Свети Сава“ у Београду.

Као специјалиста трансфузије радила је до 2016. године.

Субспецијализацију положила 2016. године и као субспецијалиста клиничке трансфузиологије ради у Универзитетском клиничком центру Крагујевац до данас, као шеф компонентне терапије.

Менаџмент у здравству завршила 2020. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу.

Од 2014. до 2018. године била је члан Републичке комисије, Управа за биомедицину при Министарству здравља за израду новог закона о трансфузијској медицини по директиви ЕУ. Мајка једног детета.

Кандидаткиња је објавила рад у целини у часопису категорије M51 у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

Vranes M, Antonijevic A, Djurovic Z, Savic M. Plasma exchange in the treatment of relapsing multiple sclerosis: case report. Ser J Exp Clin Res 2021. DOI: 10.2478/sjocr-2021-0054.

### **3. Предлог ментора**

За ментора ове докторске дисертације предлаже се доц. др Татјана Бошковић Матић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија. 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**

1. Vucic V, Radovanovic S, Radevic S, Savkovic Z, Mihailovic N, Mihaljevic O, Zivanovic Macuzic, Djordjic M, Gavrilovic A, Boskovic Matic T. Mental Health Assessment of Cancer Patients: Prevalence and Predictive Factors of Depression and Anxiety. Iran J Public Health 2021;50(10):2017-27.
2. Matić TB, Toncev G, Gavrilović A, Aleksić D. Suffering from Cerebral Small Vessel Disease with and without Metabolic Syndrome. Open Med (Wars). 2019;14:479-484. Erratum in Open Med (Wars). 2020;16(1):23
3. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, Maynard GA, Steg PG, Weitz JJ, Suh E, Spiro TE, Barnathan ES, Raskob GE; MARINER Investigators...Boskovic Matic T.... Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. N Engl J Med. 2018;379(12):1118-1127.
4. Gavrilovic A, Toncev G, Boskovic Matic T, Vesic K, Ilic Zivojinovic J, Gavrilovic J. Impact of epilepsy duration, seizure control and EEG abnormalities on cognitive impairment in drug-resistant epilepsy patients. Acta Neurol Belg. 2019;119(3):403-410.

5. Aleksic D, Miletic-Drakulic S, Boskovic-Matic T, Simovic S, Toncev G. Unusual case of stroke related to Kocuria Kristinae endocarditis treated with surgical procedure. Hippokratia. 2016;20(3):231-234.

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина.

Предмет истраживања се односи на утврђивање ефикасности терапијске измене плазме код пацијената са неуролошким поремећајима.

Предмет истраживања, циљ и постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању су мешусобно усклађени, а предложени ментор има научне компетенције које су подударне са предметом истраживања.

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

1. др Марија Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник;
2. др Евица Динчић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан;
3. др Катарина Весић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан.

Сви предложени чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Марије Вранеш имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

### **Закључак**

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публикацију др Марије Вранеш, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Марије Вранеш, под називом

„Ефекат терапијске измене плазме код пацијената са различитим неуролошким поремећајима“и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. др Марија Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија,

председник;

*Marija Milovanovic*

2. др Евица Динчић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија,

члан;

*Evisa Dincic*

3. др Катарина Весић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан.

*Katarina Vesic*