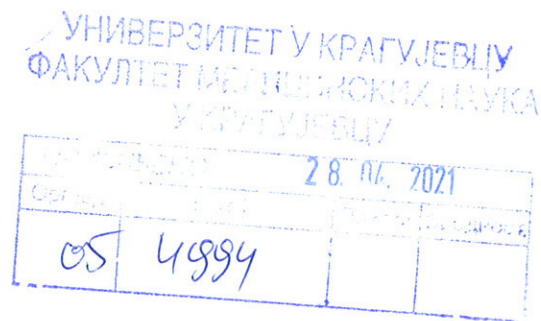


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-279/36 од 14.04.2021. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Весне Максимовић** под називом:

„ Утицај преципитирајућег фактора на клиничку слику и краткотрајни исход пацијената са *Guillain-Barré*-овим синдромом“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. Проф. др Душан Ђурић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, председник;
2. Доц. др Марија Секулић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хигијена и екологија*, члан;
3. Проф. др Тихомир Илић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Неурологија*, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Весна Максимовић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Рођена 1965. године у Земуну. Након завршене средње медицинске школе уписује Високу здравствену школу струковних студија, а затим је на Мегатренд Универзитету завршила студије смер Менаџмент у здравству и на Универзитету Сингидунум Факултет здравствених студија, чиме је стекла звање дипломирана медицинска сестра. Специјалистичке студије на Високој здравственој школи струковних студија након тога похађа чиме стиче звање специјалиста фармације. Студент је треће године Докторских академских студија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Превентивна медицина. Тренутно запослена као предавач у Високој здравственој школи струковних студија у Београду.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „ Утицај преципитирајућег фактора на клиничку слику и краткотрајни исход пацијената са *Guillain-Barré*-овим синдромом“

Предмет: Како је од раније уочена извесна хетерогеност *Guillain-Barré* синдрома (GBS) у односу на његову географску дистрибуцију, циљ овог пројекта је да дефинише преципитирајуће факторе у настанку GBS на нашим просторима и да испита њихову повезаност са клиничким формама, тежином клиничке слике у пику болести и краткотрајним исходом ових пацијената на крају њихове хоспитализације. Анализирати потенцијалне преципитирајуће факторе за настанак Гилен Бареов синдрома као и испитати повезаност тих фактора са позитивним/негативним исходом, одређеним клиничким формама као и прогнозом болести код пацијената са дијагностикованим Гилен Баревим синдромом.

Резултати предложеног истраживања би могли да помогну у расветљавању етиологије и патофизиологије свих форми Гилен Бареовог синдрома обзиром да су клиничке манифестације и последице ове болести веома озбиљне и сигуран су узрочник функционалне онеспособљености и смањеног квалитета живота пацијента без обзира на старост и пол.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, **Весна Максимовић**, је објавила рад у целини у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

Maksimovic V, Jakovljevic B. Assesment of individual cardiovascular risk among population in public pharmacies using Heart Score questionnaire. *Serb J Clin Research* 2021. doi: 10.2478/sjcer-2021-0017.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Акутна радикулонеуропатија (*Guillain-Barré Syndroma*, GBS) је једно од најургентнијих стања у неурологији, јер развија максимални дефицит и најтеже клиничке слике за период до 4, односно 6 недеља, мада у највећем проценту унутар прве 2 недеље, а у ретким случајевима и екстремно брзо, унутар неколико сати. Монофазног је тока, тако да после пика болести наступа фаза платоа у трајању од неколико дана до неколико недеља иза које наступа опоравак болесника.

Манифестује се обично тешким моторним флекцидним слабостима, уз могућу захваћеност кранијалних нерава (у 50% случајева), респираторне мускулатуре (у 30% случајева), али и аутономног нервног система (у 65% пацијената) што је и најчешћи разлог леталног исхода ове болести. *Miller-Fisher-ов syndrom* (MFS), као лакша варијанта GBS, се ређе јавља, са инциденцијом од 0,1 на 100 000 људи, а испољава се класично офталмоплегијом, атаксијом и арефлексијом. Спада у ређе неуролошке болести са инциденцијом од 1,5 случајева на 100 000 људи и подразумева неколико клиничких и неурофизиолошких ентитета: AIDP, AMAN, AMSAN са најтежим клиничким током и

лошијом прогнозом и MFS који је најлакши облик болести. Већ у епидемиолошким подацима везаним за ову болест се уочава извесна њена хетерогеност: чисто моторни и аконски облик GBS најчешћи су у Кини и обично се јављају лети, док се демиелинизационе форме GBS виђају највише у Европи и северној Америци. Оваква епидемиологија GBS би могла упућивати и на разлике у тригерима који започињу ово обољење, али можда и на разлике у осетљивости организма на провокације из спољашње средине. Данас се GBS може сматрати орган-специфичним аутоимунским обољењем у чијој генези стоји молекуларна мимикрија која покреће синтезу антитела, индуковану од стране различитих микроба. Од инфекција које најчешће предходе GBS од значаја су: инфекција са *Campylobacter jejuni* (20-36%), *Cytomegalovirus*-ом (8-18%), *Ebstain-Barr*-овим вирусом (2-7%), инфекције *Influenz*-ом А и В, затим инфекција са *Mycoplasma pneumoniae* (5%), *Varicella zoster virus*-ом и вирусни асимптоматски хепатитис. Од других могућих инфективних узрочника треба навести и *Boreliu Burgdorferi*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, HIV, *Virus morbila*, *Varicella zoster* вирус.

Последњих година трага се за главним преципитаријућим факторима за настанак овог озбиљног неуролошког поремећаја, а међу главним провоцирајућим факторима наводи се претходна инфективна стања, поремећаји узроковани психичким стресом али и претходна вакцинација. Такође пол и старост могу бити неки од важних чинилаца за настанак акутног полирадикулонеуритиса

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај овог истраживања се заснива на чињеници да још увек није познато које стање или поремећај или претходни догађај може бити преципитирајући фактори за настанак Гилен Бареовог синдрома и који утичу на позитиван или негативан исход као и на клиничке манифестације и прогнозу саме болести. Релевантан преципитирајући фактор би био онај који се јављао у опсегу од 3 до 42 дана пре појаве првих симптома Гилен Бареовог синдрома. Циљ овог истраживања је да истражи која форма болести је повезана са негативним исходом у присуству одређеног преципитирајућег фактора за овај синдром.

У складу са овим општим циљем постављени су и следећи специфични циљеви:

1. Испитати учесталости клиничких знакова Гилен Бареовог синдрома у студијској популацији у односу на старост, пол и друге карактеристике испитаника,
2. Испитати учесталости појединих форми Гилен Бареовог синдрома и потенцијалну повезаност у односу на пол и присуство преципитирајућег фактора,
3. Дефинисати преципитирајуће факторе код ГБС: респираторна инфекција; гастроинтестинална инфекција, инфекције COVID-19 вирусом, вакцинације, трудноћа, малигнитет и остале потенцијалне преципитирајуће факторе.
4. Испитати учесталост различитих варијанти ГБС (акутна инфламаторна демиелинизирајућа полинеуропатија, акутна моторна аксонска неуропатија, акутна моторна и сензорна аксонска неуропатија и *Miller Fisher*-ов синдром) у односу на преципитирајуће фактор, сваки понаособ;
5. Испитати повезаност различитих преципитирајућих фактора са тежином клиничке слике у пику болести (скорован *Hughes*-овом скалом);
6. Испитати повезаност различитих преципитирајућих фактора са краткотрајним исходом болести (*Hughes*-ов скор на крају хоспитализације);
7. Испитати повезаност врсте преципитирајућег фактора у односу на брзину развоја ГБС (број дана од преципитирајућег фактора до првих тегоба и број дана од првих тегоба до пика болести)
8. Повезаност преципитирајућег фактора са евентуалним поновљеним атаком болести
9. Повезаност преципитирајућег фактора са афекцијом кранијалних нерава и булбарном афекцијом;
10. Повезаност преципитирајућег фактора са потребом за вештачком респирацијом.
11. Откривање потенцијалних предиктора за настанак негативних исхода код пацијената са ГБС и различитим формама болести.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Последњих година трага се за главним преципитаријућим факторима за настанак овог озбиљног неуролошког поремећаја, а међу главним провоцирајућим факторима наводи се претходна инфективна стања, поремећаји узроковани психичким стресом али и претходна вакцинација. Такође, пол и старост могу бити неки од важних чинилаца за настанак акутног полирадикулонеуритиса. Поремећај се обично јавља данима или недељама након инфекције респираторног или дигестивног тракта. Ретко недавна операција или вакцинација могу покренути Гилен Бареов синдром. У последње време забележени су случајеви након заразе вирусом Зика. Гилен Бареов синдром се такође може јавити након инфекције COVID-19. Код Гилен Бареов синдрома, имунолошки систем пацијента почиње да напада нервни систем, узрокујући слабост, утрнулост или парализу.

Међутим, још увек није познато које стање или поремећај или претходни догађај може бити преципитирајући фактори за настанак Гилен Бареов синдрома и који утичу на позитиван или негативан исход као и на клиничке манифестације и прогнозу саме болести. Релевантан преципитирајући фактор би био онај који се јављао у опсегу од 3 до 42 дана пре појаве првих симптома Гилен Бареовог синдрома. Поред тога, ово истраживање има за циљ да истражи која форма болести је повезана са негативним исходом у присуству одређеног преципитирајућег фактора за овај синдром.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Опсервациона ретроспективна корелациона клиничка студија по типу серија случајева.

2.7.2. Популација која се истражује

Планирано истраживање би обухватило минимум 50 пацијената са клинички, неурофизиолошки и лабораторијски верификованим GBS који су лечени на Клиници за неурологију Клиничког центра Крагујевац и Војномедицинске академије у Београду у периоду од последњих 10 година. Студија ће се обављати уз принципе Добре клиничке праксе уз усаглашеност са смерницама Хелсиншке декларације. Од сваког пацијента добиће се писани и информисани пристанак пре почетка истраживања као и одлука Етичке комисије установе у којој ће се обављати ретроспективно истраживање.

2.7.3. Узорковање

Истраживање ће по дизајну бити серија случајева која подразумева да ће обухватити серију ново-дијагностикованих пацијената оба пола. Основни укључујући фактор биће *de novo* дијагноза GBS и старост изнад 18 година, када је искључена друга генеза акутне полирадикулонеуропатије.

2.7.4. Варијабле

Ретроспективном анализом и претрагом медицинске документације пратиће се социоепидемиолошки подаци, анамнестички подаци о пацијенту, параметри клиничког и функционалног статуса, на пријему, током лечења и исходи лечења, као и потенцијална међусобна повезаност свих наведених варијабли.

Анамнестички подаци

Подаци о пацијентима ће се прикупити ретроспективном анализом из електронске документације уз претходно одобрење Етичке комисије. Из медицинске документације

прикупиће се основни демографски подаци о пацијенту (пол, старост) и као и подаци о тежини болести, начину лечења и исходу болести.

Клиничка евалуација пацијената

У истраживању ће се идентификовати бројни клинички параметри који су праћени од појаве болести до отпуста из болнице. Релевантан преципитирајући фактор би био онај који се јављао у опсегу од 3 до 42 дана пре појаве првих симптома Гилен Бареовог синдрома. Дијагнозу болести поставља неуролог на основу клиничке слике, лабораторије крви и ликвора и неурофизиолошког налаза.

На основу неурофизиолошког налаза пацијенти ће бити класификовани у групу са: акутном инфламаторном демиелинизационом полирадикулонеуропатијом (AIDP), акутном моторно-сензитивном аксонском неуропатијом (AMSAN), акутном моторном аксоналском неуропатијом (AMAN) и *Mller Fifer syndroma* (MFS).

Клинички статус пацијената ће бити приказан *Hughes*-овом скалом на почетку хоспитализације, у пикну болести и на дан отпуста пацијента са клинике. На основу *Hughes*-ове скале, може се закључити степен инвалидитета: 0- здрава особа, 1-пацијент са благим симптомима који може да трчи, 2-пацијент који хода 5 метара или више без помоћи, 3-пацијента који хода и са штапом или уз другу помоћ без преко 5 метара, 4- везаност за кревет или колица, 5-потребу за вештачком вентилацијом и 6-смртни исход. У истраживању ће се идентификовати бројни клинички параметри који су праћени од појаве болести до отпуста из болнице.

Анализа преципитирајућих фактора

Од значаја је утврдити потенцијалан фактор ризика/преципитирајући фактор за настанак овог озбиљног обољења. Обзиром да је етиологија и патофизиологија настанка Гилен Бареовог синдрома још увек недовољно разјашњена од изузетног је значаја утврдити потенцијалан фактор ризика/преципитирајући фактор за настанак овог озбиљног неуромишићног поремећаја. У складу са тим, анализираће се утицај претходне инфективне епизоде у смислу вирусне инфекције (*Citomegalovirus*, *Influenza*, *Parainfluenza*, *Epstein-Barr*, *Coxsackie*, *Echovirus*, *Rubeola*, *Herpes Simplex*, *Herpes Zoster*, *Hepatitis A*, *B* вирус), или бактеријске инфекције (*Campilobacter jejuni*, *Mycoplasma*

pneumoniae, *Legionella pneumoniae*, *Ciklosporaе*, *Shigella*), претходне системске болести (Хочкинов лимфом, болести штитасте жлезде, леукемије, парапротеинемиие, Адисонова болест, саркоидоза итд.) као и претходне хируршке интервенције, трауме или вакцинације. Поред тога анализираће се утицај свих имунолошких и других болести које својим аутоимуским и хуморалним механизмом би могли да се доведу у потенцијалну везу са настанком Гилен Бареовог синдрома.

Такође, анализираће се повезаност степена функционалне онеспособљености према Hughes-у у пик у болести и на дан отпуста пацијента са клинике као показатељ краткотрајног исхода ових пацијената.

Фулминантност клиничке слике, односно број дана од пзапочињања првих симптома боелести до њеног пика, односно момемента најтежег клиничког манифестовања болести ће се корелисати такође са уоченим тригерима и форме болести.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно публиковане студије сличног дизајна. За прорачун је коришћен t-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. Узимајући у обзир резултате ове студије и дизајн истраживања (серија случајева), укупан број испитаника је прорачунат на 50.

2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду резултата ће се користити статистички програм *SPSS 20.0 for Windows*. Процена нормалности расподеле података ће се урадити на основу *Shapiro-Wilk* теста. Од метода аналитичке статистике за поређење нумеричких обележја посматрања између група користиће се *Chi Square* тест као би се проценила дистрибуција одређених категоријских варијабли у односу на друге варијабле. За поређење просечних вредности параметарских обележја употребљаваће се анализа варијансе (ANOVA) као и непараметријска варијанта теста по *Kruskal-Wallis*-у у зависности од расподеле података.

Корелациона анализа ће се спровести са циљем провере потенцијалне повезаности потенцијалних преципитирајућих фактора и исхода болести, форме и прогнозе и болести. Линеарном регресионом анализом утврдиће се потенцијални предиктори негативног и позитивног исхода Гилен Бареовог синдрома у студијској популацији.

Сви добијени резултати ће бити приказани табеларно и графички. Вредност $p < 0,05$ сматраће се статистички значајном а вредност $p < 0,01$ високо значајном.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати предложеног истраживања би могли да помогну у расветљавању етиологије и патофизиологије свих форми Гилен Бареовог синдрома обзиром да су клиничке манифестације и последице ове болести веома озбиљне и сигуран су узрочник функционалне онеспособљености и смањеног квалитета живота пацијента без обзира на старост и пол.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Поред савремене терапије која данас стоји на располагању, у чак половину пацијената се веома брзо и прогресивно јавља значајна онеспособљеност пацијента која напредује до потпуно онемогућеног хода па чак и леталног исхода, што наглашава значај раног откривања ове болести као и отклањање сваког потенцијалног преципитирајућег фактора за Гилен Бареов синдром.

Резултати предложеног истраживања би били од користи у предиктивном смислу с обзиром на познати инфективни тригер болести и очекивану клиничку слику-облик болести и њен исход.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се Проф. др Весна Мартић, вандредни професор Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду.

Проф. др Весна Мартић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови Проф. др Весна Мартић који су у вези са темом докторске дисертације:

- 1) **Martic V**, Bozovic I, Berisavac I, Basta I, Peric S, Babic M, Rajic SL, Bjelica B, Stojiljkovic Tamas O, Stojanov A, Grunauer M, Cobeljic M, Komatina N, Djuric V, Petrovic M, Vujovic B, Dominovic Kovacevic A, Djordjevic G, Jovanovic D, Stevic Z. Three-Year Follow-Up Study in Patients with Guillain-Barré Syndrome. *Can J Neurol Sci.* 2018;45(3):269-274.
- 2) Bjelica B, Basta I, Bozovic I, Kacar A, Nikolic A, Dominovic-Kovacevic A, Vukojevic Z, **Martic V**, Stojanov A, Djordjevic G, Petrovic M, Stojanovic M, Peric S. Employment status of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2018;23(3):178-182.
- 3) Bozovic I, Peric Stojan Z, **Martic V**, Komatina N, Basta I, Djuric V, Petrovic M, Vujovic B, Cukic M, Djordjevic G, Stevic Z. One-year follow-up study in patients with Guillain-Barre syndrome. *Eur J of Neurol* 2017; 24:521-521.

- 4) Bozovic I, Kacar A, Peric S, Nikolic A, Bjelica B, Cobeljic M, Petrovic M, Stojanov A, Djuric V, Stojanovic M, Djordjevic G, **Martic V**, Dominovic A, Vukojevic Z, Basta I. Quality of life predictors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol. 2017;264(12):2481-2486.
- 5) **Martić V**. Concordance of clinical and neurophysiologic diagnoses of carpal tunnel syndrome. Vojnosanit Pregl. 2015;72(3):247-50.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Превентивна медицина.

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Душан Ђурић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, председник;
2. Доц. др Марија Секулић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хигијена и екологија*, члан;
4. Проф. др Тихомир Илић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Неурологија*, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

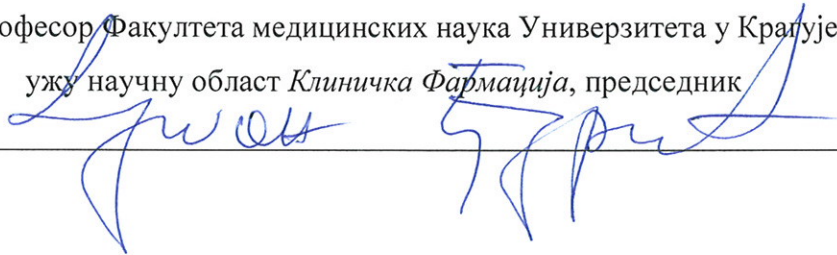
На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, **Весна Максимовић**, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата **Весне Максимовић**, под називом „Утицај преципитирајућег фактора на клиничку слику и краткотрајни исход пацијената са *Guillain-Barré*-овим синдромом“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Душан Ђурић,

Редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка Фармација*, председник



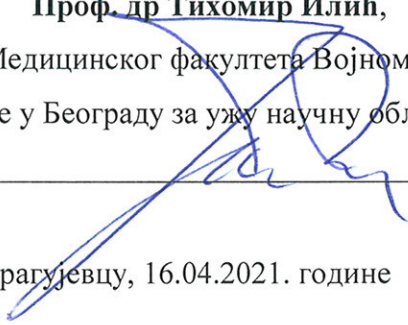
Доц. др Марија Секулић,

доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хигијена и екологија*, члан



Проф. др Тихомир Илић,

редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Неурологија*, члан



У Крагујевцу, 16.04.2021. године