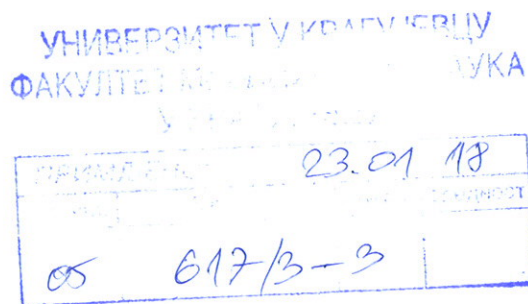


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ  
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 08.11.2017. године, одлуком бр. IV-03-1032/13 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Анализа фактора ризика за настанак глиома” кандидата Ане Азањац Арсић, у следећем саставу:

1. проф. др Татјана Пекмезовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Епидемиологија*, председник;
2. проф. др Даница Грујичић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. доц. др Светлана Милетић Дракулић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неурологија*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Ане Азањац Арсић и подноси Наставно-научном већу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Докторска дисертација кандидата Ане Азањац Арсић под називом „Анализа фактора ризика за настанак глиома“, урађена под менторством проф. др Гордане Тончев, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија представља оригиналну научну студију која се бави анализом фактора ризика за настанак глиома.

Глиоми су најчешћи примарни малигни тумори мозга код одраслих. Медијана преживљавања од глиома је мања од две године упркос напретку у хируршкој и фармаколошкој терапији. Етиологија глиома још увек је непозната. Установљени фактори ризика за развој глиома су старије године живота, мушки пол, припадници Кавкаске расе и ретки генетски синдроми: *Li Fraumeni* синдром, туберозна склероза, неурофиброматоза тип 1 и 2, фамилијарна полипоза и *von Hippel Lindau* синдром. Генетска предиспозиција и јонизујуће зрачење утичу на појаву глиома код малог процента популације, што пружа ограничене могућности за превенцију ове болести.

Према подацима из литературе, до сада су рађене појединачне случај контрола студије које су анализирале поједине факторе ризика за настанак глиома који могу да буду могући фактор ризика или заштитни фактор. Резултати досадашњих истраживања сугеришу да следећи фактори повећавају ризик за настанак глиома: позитивна породична анамнеза за карциноме (колона, простате, меланом), нарочито за туморе мозга у првом степену сродства, инфекција Ебштајн Бар вирусом, менарха у старијем животном добу, дојење дуже од 18 месеци, занимања (сликари, електричари, радници авио и металне индустрије, лабораторијски техничари, уметници и пољопривредници), излагање пестицидима, употреба фарби за косу, антихипертензивних лекова, употреба мобилних телефона, радиофреквентни електромагнетни таласи, пушење (жене бивши пушачи), конзумирање алкохола (пиво и вино), висок индекс телесне масе, недовољна физичка активност, конзумирање сушеног меса и месних прерађевина, цитрусног воћа.

Досадашња истраживања су сугерисала да следећи фактори смањују ризик за настанак глиома: шећерна болест у личној анамнези, инфекција варичела зостер вирусом, алергије, употреба оралних контрацептивних средстава, коришћење статина, антихистаминика и нестероидних антиинфламаторних лекова, конзумирање кафе и кофеинских деривата, конзумирање тамно жутог, тамно зеленог и зеленог лиснатог поврћа, поврћа из породице купуса, витамина С.

Према доступним подацима из литературе, до сада није рађена ни једна случај контрола студија која се бавила истраживањем свих, до сада познатих, фактора ризика за настанак глиома. Такође, ово је прва студија у нашој земљи која се бавила испитивањем фактора ризика за настанак глиома.

## **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*PubMed*“, „*Medline*“, „*KOBSON*“, „*SCIndeks*“, помоћу следећих кључних речи: „*risk factors*“, „*glioma*“, „*brain tumors*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа, чиме ова студија добија на значају и оригиналности. На основу тога Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Ане Азањац Арсић под називом „Анализа фактора ризика за настанак глиома“ представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

Др Ана Азањац Арсић рођена је 27.06.1984. године у Ивањици. Интегрисане академске студије медицине на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је 2003. године и успешно завршила 2009. године са просечном оценом 9,59. Школске 2009/10 године уписала је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Онкологија. Две године (од 2011. до 2013 године) обављала је посао сарадника у настави на предмету неурологија. Изабрана је у звање истраживача сарадника за ужу научну област неурологија 2015. године. Активно учествује у извођењу наставе на Интегрисаним академским студијама медицине, Интегрисаним академским студијама фармације, Интегрисаним академским студијама стоматологије и Основним струковним студијама (струковна сестра и струковни физиотерапеут). Од 2010. године волонтира на Клиници за неурологију, Клинички центар Крагујевац. Специјализацију из неурологије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је 2014. године. Члан је Лекарске коморе Србије, Друштва младих неуролога и Српског лекарског друштва.

### **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

1. **Azanjac Arsić A, Miletić Drakulić S, Vesić K, Tončev G.** ABO blood group and risk of glioma: a case control study from Serbia. *Vojnosanitetski preglad* 2017; DOI: 10.2298/VSP161230104A **M23**

2. Bošković Matić T, Gavrilović A, Simović S, Aleksić D, Vesić K, **Azanjac Arsić A**, Tončev S, Miletić Drakulić S. Specific polymorphism 4G/5G gene for PA1-1 as a possible cause of cerebral venous thrombosis: a case report. Ser J Exp Clin Res. 2017; 18(2): 169-173 **M51**
3. **Azanjac A**, Tončev G, Vesić K, Gavrilović A, Bošković Matić T, Miletić Drakulić S. The clinical outcome and therapeutic treatment of a patient with double seronegative myasthenia gravis. Ser J Exp Clin Res 2014; 15 (1): 43-45 **M52**

#### **2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Наслов докторске дисертације и урађена истраживања се поклапају. Постављени циљеви истраживања остали су у највећој мери идентични са одобреним у пријави тезе. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном.

Докторска дисертација Ане Азањац Арсић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Референце. Написана је на 137 страна и има 22 табеле и 10 графика. Поглавље Референце садржи 278 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући одговарајућу литературу објаснио историјат сазнања о глиому, епидемиологији глиома, класификацији глиома, молекуларној патогенези, клиничкој слици, дијагностици, терапији и преживљавању оболелих од глиома. У другом делу увода на јасан и прецизан начин описана су досадашња сазнања о факторима ризика који су груписани у следеће групе: генетски фактори, породична и лична историја болести и ризик за настанак глиома, репродуктивни фактори, физички и хемијски фактори ризика, навике и исхрана.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Основни циљ истраживања био је да се испита учесталост појединих фактора ризика за настанак глиома, као и да ли постоји повезаност између појаве глиома и следећих параметара: демографских карактеристика испитаника, социјалног статуса, личне и породичне историје испитаника, изложености факторима спољашње средине, навика и исхране.

Материјал и методологија су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона студија типа случај контрола („case-control study“). Групу случајева чинило је 100 испитаника којима је дијагностикован и патохистолошки потврђен глиом према критеријумима Светске здравствене организације. Контролну групу чинило је двоструко више испитаника који су имали сличне одређене карактеристике са испитаницима из студијске групе ( узраст, пол), који нису боловали од малигнух болести и који у личној и породичној анамнези нису имали историју глиома. Подаци су се прикупљали проспективно и делом ретроспективно коришћењем Епидемиолошког упитника у једногодишњем периоду. Пре попуњавања епидемиолошког упитника пацијенти су потписали Информисани пристанак који је садржао детаљне информације о протоколу истраживања

Резултати истраживања су систематично приказани и адекватно документовани табелама и графиконима. Студијом су детаљно утврђене демографске карактеристике испитаника са глиомом и испитаника контролне групе. Утврђено је да су испитаници контролне групе чешће мењали место боравка у односу на испитанике студијске групе. Испитаници студијске групе су имали већи индекс телесне масе него испитаници контролне групе. Највећи број оболелих од глиома забележен је у Шумадијском округу 37.7%, док је најчешћи глиом био глиобластома мултиформе (77,8%). Глиоми су најчешће захватили фронтални режањ (34,2%). Поређењем нивоа образовања родитеља испитаника студијске и контролне групе, регистровано је да су родитељи испитаника контролне групе имали виши ниво образовања у односу на испитанике студијске групе. Малигне болести у породичној историји су биле чешће заступљене код испитаника студијске групе, док су кардиоваскуларне болести и шећерна болест у породичној историји били чешћи међу испитаницима контролне групе. Анализом болести из личне анамнезе, утврђено је да су се друге болести ЦНС-а, заразне болести до 18. и након 18. године живота, као и кардиоваскуларне болести значајно чешће јављале међу испитаницима контролне групе, док су малигне болести и стрес били значајно чешћи међу испитаницима студијске групе. Анализом репродуктивних фактора показано је да су испитанице контролне групе статистички значајно чешће имале редовне менструалне циклусе и већи број порођаја у поређењу са испитаницама у студијској групи, док су испитанице студијске групе дуже дојиле своју децу (12 месеци) у поређењу са испитаницама контролне групе (6 месеци). Регистровано је да су испитаници контролне групе имали чешће алергију на лекове и алергене у односу на

испитанике студијске групе. Такође, испитаници контролне групе су чешће користили антихипертензивне лекове. Анализом навика испитаника, утврђено је да су испитаници контролне групе имали дужи пушачки стаж, нарочито бивши пушачи, у односу на испитанике студијске групе. Међутим, испитаници студијске групе су чешће конзумирали пиво и имали већи број опијања него испитаници контролне групе. Анализом исхране показано је да су испитаници студијске групе чешће конзумирали телеће и јагњеће месо, конзервирану храну, јаја, кромпир, крушке, грожђе, малине, банане, кајмак, пиринач, тестенине, вегету и сирће него испитаници контролне групе. Мултиваријантна бинарна логистичка регресија је показала да на појаву глиома утичу следећи фактори: крвна група АБ, године родитеља у тренутку рођења испитаника, степен школске спреме оца, позитивна породична анамнеза за малигне болести, кардиоваскуларне болести, шећерна болест, инфекција херпес симплекс вирусом, стрес, редовност менструације, дужина дојења, број порођаја, алергије, употреба витамина, конзумирање пива и кафе, конзумирање банана, крушака, кајмака, јаја, малина, сирћета, вегете, поморанци, јабука. Анализом свих испитиваних варијабли за које се показало да су имале статистички значајан утицај на појаву глиома показано је да ризик за настанак глиома повећавају следећи фактори: малигни тумори у породици, стрес и конзумирање пива, док позитивна породична анамнеза за шећерну болест, алергени и већа телесна тежина смањују ризик за настанак глиома.

У поглављу Дискусија кандидат детаљно анализира добијене резултате истраживања о факторима ризика за настанак глиома. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних резултата других случај контрола студија.

Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевнтности.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Ане Азањац Арсић под називом „Анализа фактора ризика за настанак глиома“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Испитаници студијске групе су имали већу телесну масу и индекс телесне масе у односу на испитанике контролне групе.

2. Испитаници студијске и контролне групе су се статистички значајно разликовали у дистрибуцији крвне групе АБ (31.5% vs. 10.5%).
3. Највећи број оболелих од глиома забележен је у Шумадијском округу 37.7%, затим Рашком 12.3 %, Поморавском 12% и Златиборском округу 7.3%.
4. Глибластома мултиформе је чинио 77.8 % свих глиома.
5. Глиоми су се најчешће јављали у фронталном режњу (34.2%), потом темпоралном (25.3%), паријеталном (10.1%) и окципиталном режњу (3.8%).
6. Очеви испитаника студијске групе су били нижег нивоа образовања у односу на очеве испитаника контролне групе.
7. Мајке испитаника студијске групе су биле нижег нивоа образовања у односу на мајке испитаника контролне групе.
8. Малигне болести у породици су се чешће јављале код испитаника студијске групе, док су се шећерна болест и кардиоваскуларне болести у породици чешће јављале код испитаника контролне групе.
9. Малигне болести у личној анамнези и стрес су се чешће јављали код испитаника студијске групе, за разлику од кардиоваскуларних и заразних болести које су биле чешће у контролној групи.
10. Испитанице студијске групе су имале чешће нередовне менструалне циклусе, већи број порођаја и дуже време дојења у односу на испитанице контролне групе.
11. Испитаници контролне групе су чешће имали алергију на лекове и алергене у односу на испитанике студијске групе.
12. Испитаници студијске групе су чешће били изложени нитро бојама и пестицидима за разлику од испитаника контролне групе.
13. Испитаници студијске групе су чешће конзумирали пиво и имали већи број опијања на месечном нивоу за разлику од испитаника контролне групе.
14. Испитаници студијске групе су чешће конзумирали телеће и јагњеће месо, конзервирану храну и јаја на недељном нивоу у поређењу са испитаницима контролне групе.
15. Испитаници студијске групе су чешће конзумирали кромпир, крушке, грожђе, малине, банане, кајмак, пиринач, тестенине и сирће у односу на испитанике контролне групе.
16. Крвна група АБ повећава ризик за настанак глиома за око 15.5 пута.

17. Позитивна породична анамнеза за малигне туморе у породици повећава ризик за настанак глиома за око 2 пута, док позитивна породична анамнеза за кардиоваскуларне болести и шећерну болест смањује ризик за настанак глиома.
18. Инфекција херпес симплекс вирусом смањује ризик за појаву глиома.
19. Стрес у последњих годину дана пре појаве болести повећава ризик за настанак глиома за око 3 пута.
20. Жене које имају редовне менструације и већи број порођаја имају мањи ризик за настанак глиома, док жене које дуже доје децу (више од 10 месеци) имају већи ризик за настанак глиома.
21. Алергије смањују ризик за настанак глиома за око 5 пута, док употреба витамина смањује ризик за настанак глиома за око 70%.
22. Конзумирање пива и већег броја шољица кафе дневно повећава ризик за настанак глиома.
23. Конзумирање банана, крушака, кајмака, јаја, малина и сирћета недељно и чешће повећава ризик за настанак глиома
24. Конзумирање вегете, поморанци и јабука недељно и чешће смањује ризик за настанак глиома.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос анализи фактора ризика за настанак глиома. Сматрамо да су наведени резултати допринели, бар делимично, етиолошком разјашњењу настанка ове болести. Резултати ове студије могу имати практични значај за лекаре у креирању превентивних мера за спречавање настанака ове болести чија је инциденца последњих деценија у порасту, а терапијске могућности још увек ограничене.



## 2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23).

1. **Azanjac Arsić A**, Miletić Drakulić S, Vesić K, Tončev G. ABO blood group and risk of glioma: a case control study from Serbia. *Vojnosanitetski preglad* 2017; DOI: 10.2298/VSP161230104A M23

## ЗАКЉУЧАК

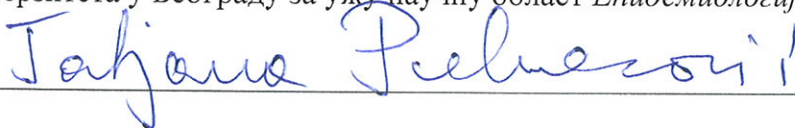
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Ане Азањац Арсић под називом „**Анализа фактора ризика за настанак глиома**“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Ане Азањац Арсић, под менторством проф. др Гордане Тончев, представља оригиналан научни допринос у анализи фактора ризика за настанак глиома.

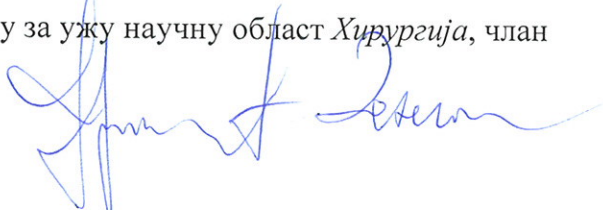
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Анализа фактора ризика за настанак глиома**“ кандидата Ане Азањац Арсић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. Др Татјана Пекмезовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Епидемиологија*, председник

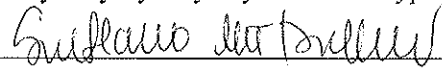


Проф. Др Даница Грујичић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан



---

Доц. Др Светлана Милетић Дракулић, доцент Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неурологија*, члан



---

У Крагујевцу, 05.12.2017. године