УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено: 13. 2. 2019.			
Орг. јед.	Број	Прилог	
18/4. 6/19			

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ: Медицински факултет

Образац - 2

ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Универзитет у Бањој Луци, Медицински факултет

Датум именовања комисије: 06.11.2018.

Број одлуке: 18/3.786/2018

Састав комисије:

1.

Мијовић Биљана	Ванредни професор	Превентивне медицинске науке Епидемиологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Универзитет у Источном Сарајеву, Медицински факултет Фоча		Предсједник комисије
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

2.

Бојанић Јања	Ванредни професор	Превентивне медицинске науке Епидемиологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Универзитет у Бањој Луци, Медицински факултет		Члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

3.

Чолић Миодраг	Редовни професор	Базне медицинске науке Имунологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Универзитет у Источном Сарајеву, Медицински факултет Фоча		Члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Јела (Бранко) Аћимовић
2. Датум рођења: 17.02.1974. Мјесто и држава рођења: Мркоњић Град, Босна и Херцеговина

II.1 Основне студије

Година уписа: 1992/93 Година завршетка: 2000 Просјечна оцјена током студија: 8.7

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Звање: Доктор медицине

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа: 2004 Година завршетка: 2015 Просјечна оцјена током студија: 9,6

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Звање: Магистар медицинских наука

Научна област: Епидемиологија

Наслов завршног рада: Преваленција интрахоспиталних инфекција на хируршким клиникама и одјељењима у регији Бања Лука

II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: и

Студијски програм:

Број ЕЦТС до сада остварених: Просјечна оцјена током студија:

II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија[1]
1.	Fontana S, Buttinelli G, Fiore S, Mulaomerovic M, Aćimović J, Amato C, Delogu R, Rezza G, Stefanelli P. Acute Flaccid Paralysis surveillance in Bosnia and Herzegovina: recent isolation of two Sabin like type 2 poliovirus. J Med Virol. 2017 Apr 8.	Upisati prema Pravilniku
Кратак опис садржине: Регионална комисија за цертификацију ерадикације полиомијелитиса Свјетске здравствене организације за Европу је недавно означила Босну и Херцеговину као земљу високог ризика за пренос, након импортовања, дивљег полиовируса (VPV) или циркулишућег полиовируса вакциналног поријекла (cVDPV), углавном због пада покривености вакцинацијом и недостатка доброг система надзора. Анализирали смо податке надзора над акутном флакцидном парализом (АФП) између 2007. и 2016. године и тренд имунизације против полиомијелитиса у БиХ. Пик АФП случајева забиљежен је 2016. године, што указује на пораст индекса надзора АФП. Међутим, пад обухвата имунизације и изолација два Сабин-like полио вируса, један од њих врло близу VDPV, подржава забринутост СЗО. Иако БиХ успјешно одржава статус земље без полиа од 2002. године, неколико изазова и даље остају у том подручју. Одржавање високог обухвата имунизације и висок ниво АФП надзора су потребни да се одржи статус земље без полиа.		
Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Бојанић Ј, Марјановић М, Јандрић Љ, Аћимовић Ј, Стојисављевић Д, Бојанић Љ. Учесталост вакцинабилних болести у Републици Српској у задњих десет година. Зборник резимеа. 30. стручни састанак превентивне медицине Тимочке крајине, Национални симпозијум са међународним учешћем. Зајечар; 2017	
Кратак опис садржине: У Републици Српској се у посљедње вријеме све више евидентира пад покривености обавезном имунизацијом, посебно вакцинацијом против морбила, рубеоле и парототиса што је за посљедицу имало епидемије ових болести. Циљ рада је приказати учесталост вакцинабилних болести и епидемије, на подручју Републике Српске у периоду од 2007. до 2016. године. У раду је кориштен дескриптивни метод, а за изворе података кориштене су: пријаве заразних болестиа, билтени и извјештаји о кретању заразних болести, пријаве и одјаве епидемија, извјештаји о обухвату имунизацијом. Од 2007. до 2016. године, инциденција вакцинабилних болести се кретала од 40,1‰ у 2007.години до 23,6‰ у 2016.години, са највишом стопом од 433,3‰ 2012. године. Најучесталија вакцинабилна	

[1] Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публиковању научних публикација („Службени гласник РС", бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС", бр. 102/14).

болест, био је паротитис чија се инциденција кретала од 0,2‰ у 2007. и 2008.години. до 397,7‰ у 2012.години. Одмах иза су морбили са најнижом инциденцијом од 0,2 ‰ у 2008.год. и највишом од 172,1‰ у 2015.год. Највиша стопа инциденције рубеоле од 54,7‰ је забиљежена 2010 године а најнижа од 0,2‰ у 2007 и 2008 години. Инциденција туберкулозе се кретала од 13.1‰ у 2015.и 2016. години до 34,2‰ у 2008. години. У периоду од 2009-2010 године региструје се епидемија рубеоле са 1223 обољелих, затим од 2009-2010 године слиједи епидемија паротитиса са 7813 пријављених и епидемија морбила која је трајала од маја 2014. године до краја августа 2015. године, са 4064 обољелих. Тетанус, дифтерија и полиомијелитис су вакцинабилне болести које нису регистроване.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Јандрић Љ, Бојанић Ј, Димитријевић П, Родић Вукмир Н, Аћимовић Ј. Measles outbreak in the Republic of Srpska from 2014 to 2015. In: Nikolić M, editor. 50th days of preventive medicine, International congress. Niš; 2016.	

Кратак опис садржине: Циљ рада је приказ епидемије морбила у Републици Српској, која је регистрована у периоду мај 2014 - септембар 2015. године. У раду су кориштени подаци из: пријава, билтена и извјештаја о кретању заразних болести, пријава и одјава епидемија, извјештаја о обухвату имунизацијом, итд. За описивање независних варијабли кориштен је дескриптивни епидемиолошки метод. У периоду од маја мјесеца 2014. године до краја августа 2015. године, у Републици Српској пријављено је укупно 4064 обољелих од морбила. Обољели су регистровани у 48 општина а епидемије су пријављене у 24 у општине из свих регија. Први случајеви обољелих су регистровани у регији Источно Сарајево који су били у контакту са обољелим у епидемији која је претходно пријављена у Федерацији БиХ. Највећи број обољелих је регистрован у мјесецу децембру 2014. год. (768) као први већи талас, а други талас је био у априлу 2015. године (520). Највећи број обољелих је у узрасној групи 20-29 година (1279). Од укупног броја, 54% је мушког пола а 46% женског пола, више са урбаног (73%) у односу на рурално подручје 27%. Анализом вакциналног статуса 41% су невакцинисани, 38% немају податке да су вакцинисани, 11% су непотпуно вакцинисани а 10% су са уредним вакциналним статусом. У епидемији 287 (7%) обољелих је хоспитализовано. Од компликација су регистроване бронхопнеумоније, пнеумоније, отитиси и синузитиси и два случаја енцефалитиса, а леталних исхода није било. У епидемији је узето 217 узорака крви за серолошку дијагностику, 158 (73%) је позитивно на ИгМ Ат. За сузбијање епидемије предузете су све потребне мјере са посебним нагласком на додатну вакцинацију МРП вакцином дјеце и омладине од 7 до19 година.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Божић Мајсторовић Љ, Гашић Б, Јовић Д, Вукчевић М, Аћимовић Ј. Одговор на терапију микофенолат мофетилом код пацијентице са тешким обликом системског еритемског лупуса. Scr Med. 2016;47:77-78.	Друга

Кратак опис садржине: Системски еритемски лупус (СЕЛ) је болест непознате етиологије у којој су ткива и ћелије оштећени патогеним аутоантитијелима и имунским комплексима. 90% обољелих су жене, а старосна доб у којој најчешће оболијевају је између 20. и 40. године живота. Болест може захватити само један органски систем, а може бити и вишесистемска и захватити кожу, зглобове, бубреге, плућа, нервни систем и серозне мембране. У раду је приказан случај 38-огодишње пацијентице са тешким обликом системског еритемског лупуса, који је адекватно одреаговао на терапију микофенолат мофетилом.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Кунарац С, Аћимовић Ј, Домузин М, Маран М, Михајловић С. Корелација топографске локализације и клиничких манифестација у циљу индикација за хируршко лијечење остеохондрома. Сцр Мед. 2016;47:16-20.	Друга

Кратак опис садржине: Остеохондром је најчешћи бенигни тумор кости који се јавља у два облика, као сесилни и као пендуларни. Чини до 50% свих бенигних тумора коштаног ткива, са двоструком предилекцијом ка особама мушког пола. Прекривен је хрскавичном капом различите дебљине. Дебљина хрскавичне капе преко 30 мм може указивати на малигну трансформацију у секундарни хондросарком. Циљ рада је да се утврди да ли постоји корелација између епидемиолошких карактеристика пацијената, патохистолошких каратеристика, дебљине хрскавичне капе и биолошког понашања тумора. Студија пресјека обухватила је 37 испитаника којима је у периоду од 12 мјесеци, током 2014. године, на Институту за патологију Медицинског факултета у Београду дијагностикован остеохондром. Пацијентима је дескриптивно анализирана старост, пол, локализација, клиничке манифестације и дужина трајања анамнезе. Морфометријски је одређивана дебљина хрскавичне капе на патохистолошким препаратима ресекованих тумора. Од 37 болесника којима је дијагностикован остеохондром, код 3 (8%) је наступила малигна алтерација хрскавичне капе. Дебљина хрскавичне капе код сва три је била преко 30 мм, а кретала се од 68-120 мм. Рецидив се јавио код 3 (8%) пацијента.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	Бојанић Љ, Ђермановић М, Бојанић Ј, Аћимовић Ј, Марковић-Пековић В. Ванболничка потрошња антибиотика у Републици Српској у периоду од 2009. до 2014. године. Scr Med. 2016;47:48-53.	Друга

Кратак опис садржине: Антимикробна резистенција представља веома озбиљну јавноздравствену пријетњу широм свијета. Главни узрок настанка антимикробне резистенције је нерационална употреба антимикробних лијекова. Циљ рада. Циљеви рада су сљедеци: анализирати податке о ванболничкој потрошњи антибиотика у Републици Српској, у периоду од 2009. до 2014. године, затим приказати ванболничку потрошњу првих шест антибиотика на петом нивоу АТЦ класифи кације те упоредити потрошњу антибиотика у Републици Српској

у односу на потрошњу антибиотика у земљама Европске уније. Прикупљање и анализа података о потрошњи лијекова се врши АТЦ/ДДД методологијом која је установљена од стране СЗО. Подаци су преузети из Извјештаја о потрошњи и промету готових лијекова у Републици Српској, у периоду од 2009. до 2014. године, који се темеље на подацима достављеним из апотека отвореног типа регистрованих на подруцју Републике Српске. Резултати о ванболничкој потрошњи антибиотика у Републици Српској, у периоду од 2009. до 2014. године, указују на укупно смањење потрошње антибиотика за 3,41 ДДД/1000 становника/дан, са изузетком у 2010. и 2013. години, када се биљежи пораст потрошње антибиотика. У 2014. години, укупна ванболничка потрошња антибиотика у Републици Српској је била за 31,2% нижа у односу на просјечну потрошњу у земљама Европске уније. У периоду од 2010. до 2014. године у Европској унији је забиљежен знацајан пораст потрошње антибиотика, док у Републици Српској потрошња антибиотика има тенденцију пада.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
7.	Аћимовић Ј, Кунарац С, Родић Вукмир Н, Божић Мајсторовић Љ, Бојанић Љ. Преваленција интрахоспиталних инфекција на хируршким клиникама Универзитетског клиничког центра Републике Српске. Scr Med. 2016;47:34-41.	Друга

Кратак опис садржине: Интрахоспиталне инфекције (ИХИ) представљају општи јавноздравствени проблем који постоји у свим здравственим системима и чије су посљедице врло значајне. Обавеза свих здравствених система је унапређење превентивних мјера које могу да смање учесталост ових инфекција од 10% до 70%, при чему кључну улогу има успостављање функционалног епидемиолошког надзора над ИХИ. Рад има за циљ да, кроз извођење студије преваленције, покаже колика је учесталост ИХИ на хируршким клиникама Универзитетског клиницког центра Републике Српске (УКЦ РС), које су њихове најзначајније епидемиолошке карактеристике, који су најцешћи узроцници те колика је њихова резистенција на антибиотике. У процесу израде рада кориштена је стандардизована методологија за извођење студије преваленције ИХИ, укључујући и примјену дефиниција инфекција, која се користи у Европској унији а коју је утврдио Европски центар за контролу болести. Студија је спроведена у октобру 2014. године на хируршким клиникама УКЦ РС, а укључено је укупно 196 пацијената. Преваленција ИХИ на хируршким клиникама УКЦ РС је износила 11,7%. Најцешћа локализација ИХИ су инфекције оперативног мјеста (60,8%). Најчешци узроцници ИХИ су Acinetobacterspp., Enterococcusspp., Pseudomonasaeruginosai Staphylococcusaureus. Резистенција на карбапенеме је забиљежена код свих изолованих сојева Acinetobacter и 50% изолованих Pseudomonas, на метицилин код 50% Staphylococcus aureus, на ванкомицин код 50% изолованих Enterococcus spp, а на цефалоспорине треће генерације код 40% Enterobacteriaceae. Резултати студије су показали да је преваленција ИХИ на хируршким клиникама УКЦ РС у оквирима преваленције у земљама у развоју. Проблему ИХИ се мора посветити већа пажња. Студије преваленције би могле да буду метод избора за надзор над ИХИ на националном нивоу.

Рад припада проблематици докторске дисертације:	ДА	НЕ	ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
8.	Бојанић Ј, Гузијан Г, Бојанић Љ, Јандрић Љ, Родић Вукмир Н, Аћимовић Ј. Prevalence of HIV and other Sexually Transmitted Infections among Female Sex Workers in Bosnia and Herzegovina. Scr Med. 2015;46(29-36):	Друга

Кратак опис садржине: Сексуални радници представљају популацију изложену изузетно високом ризику од ХИВ-а и других полно преносивих болести. Циљ овог истраживања је био да се процијени преваленција ХИВ-а/сексуално преносивим инфекцијама међу сексуалним радницама у Босни и Херцеговини, као и да се испитају знање, ставови и понашање у вези са ХИВ-ом/сексуално преносивим инфекцијама. Истраживање је обављено током 2012. године, као био-бихејвиорална студија, а укључено је 199 сексуалних радница из пет градова Босне и Херцеговине. Анкетирање је обављено добровољно, анонимно и повјерљиво, те је узет биолошки материјал (крв) за лабораторијска испитивања на ХИВ, хепатитис Б, хепатитис Ц и сифилис. Резултати се пореде са резултатима добијеним у истраживањима из 2008. и 2010. године. Истраживања су показала присуство ризичног понашања међу сексуалним радницама, углавном у вези са честом промјеном партнера и честим незаштићеним сексуалним односима. Иако постоји ризично понашање, само 11,1% сматра да је ризик од ХИВ/полно преносивих инфекција висок и 12,6% сматра да ризик не постоји. Резултати лабораторијских испитивања указују на низак ниво ХИВ/сексуално преносивих инфекција међу сексуалним радницима у Босни и Херцеговини. Иако постоји напредак у превенцији ХИВ/полно преносивих инфекција међу сексуалним радницима и честа тестирања на ХИВ/сексуално преносиве инфекције, у односу на раније периоде, они нису довољни за одржавање ниског нивоа инфекције. Даља истраживања међу овом популацијом би омогућила временско праћење трендова епидемије ХИВ-а у Босни и Херцеговини и постала основа за развој превентивних програма.

Рад припада проблематици докторске дисертације:	ДА	НЕ	ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
9.	Аћимовић Ј, Јандрић Љ, Родић Вукмир Н, Станић С, Бојанић Љ, Мијовић Б, Бојанић Ј. ХИВ и друге полно преносиве инфекције у популацији мушкараца који имају секс са мушкарцима у Босни и Херцеговини. Биомедицинска истраживања. 2015;6(1):37-45.	Прва

Кратак опис садржине: Популација мушкараца који имају сексуалне односе са мушкарцима (МСМ) представља посебно осјетљиву групу за пренос ХИВ-а и других полно преносивих инфекција. Вулнерабилност се повећава усљед ризичног понашања, маргинализовања, стигматизовања као и недоступности здравствено-социјалне заштите. Циљ рада је био да се процијени преваленција ХИВ-а и одабраних полно преносивих инфекција те испитају знање, ставови и понашање у односу на ХИВ/полно преносиве инфекције у МСМ популацији у Босни и Херцеговини, као и да се добијени резултати упореде са истраживањима из 2008. и 2010. године. Истраживање је проведено као био-бихејвиорална студија преваленције у МСМ популацији. Обухваћена су укупно 333 испитаника, у шест градова Босне и Херцеговине. Истраживање је спроведено у периоду септембар – децембар 2012. године, кроз добровољно, анонимно и повјерљиво анкетирање. Након информисаног пристанка и обављеног

савјетовања, узет је биолошки материјал за лабораторијско тестирање на ХИВ, хепатитис Б, хепатитис Ц и сифилис. Истраживање је показало присутност ризичног понашања у МСМ популацији: мултипли партнери (просјечно три различита случајна партнера у протеклих мјесец дана), незаштићени сексуални односи (само 20% испитаника редовно користи кондом са сталним партнером, 37% са случајним партнером, 4,6% при оралном односу), сексуални односи под утицајем алкохола (69,6% испитаника) и дрога (26,7% испитаника) у последњих шест мјесеци, сексуални односи и са женским особама (45,5%). Упркос присутности ризичног понашања, 14,8% испитаника сматра да ризик од преношења ХИВ-а не постоји, а 41,3% да је низак. Серолошка испитивања показују и даље низак ниво ХИВ/полно преносивих инфекција у МСМ популацији у БиХ. Иако постоји пораст заштитног сексуалног понашања и учесталије ХИВ тестирање у односу на раније периоде, то није довољно за одржавање ниског нивоа инфекције ХИВ/полно преносивих инфекција. Добијени подаци пружају основне смјернице за будућа истраживања и формирање превентивних програма.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
10.	Родић Вукмир Н, Бојанић Ј, Станић С, Мијовић Б, Аћимовић Ј. Исход лијечења туберкулозе поређењем директно праћеног узимања терапије и самосталног узимања терапије у Републици Српској. MD-Medical Data. 2014;6(4):323-327.	

Кратак опис садржине: Туберкулоза је и данас велики јавно здравствени проблем на глобалном нивоу. Мултирезистентна туберкулоза (MDR) и широко резистентна (XDR) су највеше пријетње контроли туберкулозе у свијету. Стратегија директно посматраног кратког курса лијечења (DOTS) је развијена деведесетих година прошлог вијека као међународно препоручен приступ контроли туберкулозе. Рад има за циљ да испита који од два приступа лијечењу туберкулозе, самостално узимање терапије (SAT) или директно праћени третман (DOT) даје боље резултате исхода лијечења обољелих од туберкулозе у Републици Српској и да испита ставове обољелих према ова два приступа лијечењу. Проспективна кохортна студија спроведена је на територији Републике Српске од 01.04.2012. до 28.02.2013. године. Испитивањем је обухваено 40 обољелих пацијената од плућне туберкулозе. Сви пацијенти су приликом отпуста из болнице након иницијалног лијечења, разврстани методом рандомизације у 2 кохорте: DOT и SAT, након чега се пратио исход лијечења у обе групе. Анализа клиничких и лабораторијских карактеристика испитаника указала је да није било статистички значајних разлика између DOT и SAT групе. Сви испитаници у обе групе су били веома или прилично задовољни прописаним режимом, тако да ни у овом погледу није било статистички значајних разлика. Закључак рада је да DOT не обезбјеђује бољи исход лијечења у односу на SAT. Не постоје различити ставови обољелих од туберкулозе према ова два приступа лијечењу.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО

Да ли кандидат испуњава услове? **<u>ДА</u>** **НЕ**

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРУ

Име и презиме: Проф. др Јања Бојанић

Датум и мјесто рођења: 12.08.1959, Теслић

Адреса: Николе Бокана 10, 78 000 Бањалука

Телефон: 051/491-610; 065 657 029

- Дипломирала 20.10.1983. год. на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци
- Запослена од 1.11.1983. год у Дому здравља Теслић, а од 1.2.1984. у Дому здравља Бања Лука
- Специјалистички испит из Епидемиологије положила 03.10.1990. год. у Заводу за заштиту здравља Републике Хрватске.
- На Медицинском факултету у Загребу и при Школи Народног здравља „Андрија Штампар" је школске 1987/1988 завршила постдипломски студиј из Епидемиологије, одличним успјехом.
- У Хигијенско епидемиолошкој служби Дома здравља Бања Лука, је као Начелник Службе учествовала у организацији, планирању и провођењу примарне здравствене заштите.
- Од 1997. год. изводи наставу са студентима медицине на Катедри за епидемиологију Медицинског факултета (практичну до 2008, а од 2008. и теоријску наставу).
- На Медицинском факултету у Бањалуци је јула 2001. године одбранила магистарски рад на тему "Епидемиолошка студија болничких уринарних инфекција у хируршких болесника" под менторством проф. др Славенке Јанковић, и у новембру исте године промовисана у Магистра медицинских наука.
- 1998-2001. учествовала активно у Пројекту, Интегрисани план за јавно здравство у БиХ, који је водила Андалузијска Школа за јавно здравство за Програме: масовне незаразне болести, малигне болести, ментално здравље и лица са посебним потребама.
- 2002. год. учествовала у Пројекту техничке асистенције у јавном здравству и заштити околине у БиХ, спроведен од стране Андалузијске школе јавног здравства
- При ИОМ- и удружења ЛИЛА учествовала у едукацији за рад у Савјетовалишту у Програму "Хитна интервенција за превенцију и контролу ХИВ/АИДС–а и сексуално преносивих инфекција на подручју Балкана", те у изради Протокола за ДПСТ (добровољно, повјерљиво савјетовање и тестирање) за ХИВ/АИДС у БиХ
- У оквиру „Basic health" пројекта Свјетске Банке, учествовала у имплементацији Пројекта Јавно здравство и контрола обољења на подручју Републике Српске. У оквиру Пројекта, основан је Центар за обуке и информације или Тренинг центар којим је руководила.
- 2002-2003. год. упућена на Курс за информатику који се проводио за јавно здравствене

професионалце, чланове научноистраживачког тима који је проводио истраживање у домаћинствима са Школом за јавно здравство из Билефилда из Њемачке, у оквиру пројекта Јавно здравство и контрола обољења.

- Члан Пројектног тима у Истраживању међу школском дјецом на подручју РС, и писању завршног Извјештаја, и формирала је стручну библиотеку Института.
- Завршила је тренинг за модерни концепт реформе здравственог система на Универзитету у Билефелду, 2002. године.
- 2003. године учестовала као полазник на ЕЦПД међународном семинару Превенција и контрола незаразних болести у примарној здравственој заштити у Теслићу
- У организацији Уницефа је током 2004. год. учествовала у изради Протокола комуникације о јавном здравству на нивоу БиХ, кроз двије компоненте : Општа промоција здравља у ванредним условима и Модел промотивне кампање на нивоу ентитета и на нивоу заједнице у ванредним условима.
- 2005 У организацији СЗО/ЕУ пројекта „Support to the health Care Reform in Bosnia and Herzegovina" завршила курс за интервентну епидемиологију, ЕПИЕТ тренинг према Европском програму за интервентну епидемиологију.
- У организацији СЗО, као члан стручног тима, учествовала је у изради Процјене система надзора над заразним болестима у Републици Српској у периоду септембар – новембар 2005. године и изради новог Водича за надзор над заразним болестима.
- Испред Министарства здравља и социјалне заштите Републике Српске именована је за члана Стручног тима за израду Националног плана за борбу против пријетеће пандемије грипа у Републици Српској и БиХ и члана Интер ресорне радне групе за израду стратегије поступања у случају појаве високо патогене птичије грипе у Босни и Хертцеговини.
- Дана 16.05.2007. год. је одбранила докторску дисертацију на тему „Знање, ставови и пракса здравствених радника у односу на инфекције које се преносе путем крви", под менторством проф. др Славенке Јанковић.
- Од 1.1.2008. до 12.4.2013. године обављала функцију Начелника Службе за епидемиологију Института за заштиту здравља Републике Српске.
- 2008. изабрана за доцента на Катедри за епидемиологију Медицинског факултета.
- 2009. Изабрана за шефа Катедре за епидемиологију Медицинског факултета у Бањој Луци.
- 2013. године изабрана за ванредног професора на Катедри за епидемиологију Медицинског факултета.
- Од 21.3.2013. године до 7.9.2013. године обављала функцију в.д. директора Института за јавно здравство
- Од 8.9.2013. године до данас је на позицији помоћника директора за медицинска питања у Институту за јавно здравство Републике Српске.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1	Bojanić J. Nova dostignuća u razvoju vakcina. Scr Med, 2015: 46(2): 137-142.
2.	Roganović T,Kezić Z, Roganović D, Bojanić J.Mijović B. Kliničke i laboratorijske karakteristike meningitisa izazvanog virusom mumpsa u toku epidemije u Republici Srpskoj. MD-Medikal Data 2015;7(2): 139-14
3.	Roganović T, Keić Z, Bojanić J, Mijović B, Jandrić Lj, Rodić-Vukmir N. Epidemiološke karakteristike meningitisa izavanog virusom mumps-a u toku epidemije u republici srpskoj.Scripta Medica 2015;46 (1):37-42.
4.	Husic A, Vukobrat-Bijedić Z, Bevanda M, Mesihović R, Zerem E, Ahmetagić S, Trbojević S, Верхаз А, Кезић Z, Бојанић J. Diagnosis and Treatment of Chronic Viral Hepatitis B and C: Doctrinary Approach. Med Arh. 2012, Volume 66, Issue 1, pp 56-68
5.	Janković S, Bojanić J, Jovic-Vranes A, Marinkovic J, Janković J. Knowledge, attitudes and practices towards blood-borne pathogens in healthcare workers in Banja Luka, Bosnia and Herzegovina. Central European Journal of Medicine. December 2009, Volume 4, Issue 4, pp 409-414
6.	Bojanić J, Stojisavljević D, Jandrić LJ. Profesionalna izloženost zdravstvenih radnika Kliničkog centra Banja Luka infekcijama koje se prenose krvnim putem, Međunarodni naučni skup "Uloga i značaj nauke u savremenom društvu": Zbornik radova, Univerzitet u Banjoj Luci, Međunarodno udruženje naučnih radnika, Banja Luka, 2007; 229-238.
7.	Ristić S, Zubović I, Marić R, Bojanić J. Une etide seroepiemiologique d hepatite a virus B en Yugoslavie en 1989, 10 reunion interdisciplinaire de chimioterapie antiinfectieuse. Paris 1990; 154.

Да ли ментор испуњава услове? **ДА** **НЕ**

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Повезаност изостанка имунског одговора након вакцинације против хепатитиса Б са профилом цитокина у серуму и факторима ризика

Наслов тезе је подобан? **ДА** **НЕ**

IV.2 Предмет истраживања

Предмет истраживања је развој поствакциналног имунског одговора након вакцинације против хепатитиса Б, односно праћење учесталости изостанка поствакциналног имунског одговора и испитивање фактора ризика и имунских махенизама који до њега доводе.

Инфекција вирусом хепатитиса Б је један од водећих глобалних здравствених проблема. Може да доведе до акутног хепатитиса, акутне инсуфицијенције јетре, хроничног хепатитиса, хроничног носилаштва ХБВ, цирозе јетре и хепатоцелуларног карцинома, због чега је повезана са високим ризиком од смртног исхода. Док смртност од ХИВ-а, туберкулозе и маларије у свијету опада, смртност узрокована вирусним хепатитисима је у

порасту.

ХБВ је одавно препознат као професионални ризик за здравствене раднике. У здравственим установама, ХБВ се преноси перкутаном (нпр. убод игле), мукозном (нпр. директан контакт са мукозним мембранама) или изложеношћу неинтактне коже зараженој крви или тјелесним течностима (нпр. псоријаза, екцеми, опекотине, ране, посјекотине или огреботине). ХБВ је високо-контагиозан вирус па је, за осјетљиве особе, могућност заражавања убодом игле контаминиране HBeAg позитивном крвљу 100 пута већа него могућност заражавања убодом игле контаминиране крвљу позитивном на ХИВ вирус. Иако перкутани пут спада у најефикасније начине преноса ХБВ, оваква изложеност представља само мањи дио ХБВ инфекција међу здравственим радницима. У више истраживања ХБВ епидемија, већина инфицираних здравствених радника се није могла сјетити очигледне перкутане изложености. Вирус остаје заразан на предметима и површинама најмање седам дана и може да се пренесе у одсуству видљиве крви. Здравствени радници не могу да препознају сваку изложеност потенцијално зараженој крви или тјелесним течностима и, чак и када је препознају, често не спроведу постекпозицијске профилактичке мјере. Према процјенама СЗО, око 2 милиона здравствених радника се сваке године посијече или убоде иглом на радном мјесту. Такође, око 66.000 особа запослених у здравственим установама се годишње инфицира ХБВ.

Вакцинација против хепатитиса Б представља златни стандард у примарној превенцији и контроли болести. Тренутно више од 180 земаља у свијету са великим успјехом проводи вакцинацију против хепатитиса Б у оквиру програма рутинске имунизације.

Како је вакцина против хепатитиса Б протеинског састава, развој протективног имунског одговора након вакцинације је зависан од Т ћелија и повезан са продукцијом специфичних серумских IgG неутралишућих антитијела на површински антиген ХБВ (анти-HBs), док дуготрајну заштиту омогућава генерисање меморијских Б ћелија, способних за рапидну и ефективну реактивацију након изложености вирусу. Након три интрамускуларне дозе рекомбинантне хепатитис Б вакцине, више од 90% здравих одраслих особа и више од 95% дојенчади, дјеце и адолесцената развије адекватан одговор антитијела. Концентрација анти-HBs ≥10 mIU/mL, измјерена у периоду један до три мјесеца након посљедње дозе примарне серије вакцинације, сматра се поузданим показатељем заштите од инфекције. Вриједности анти-HBs између 10 и 100 mIU/mL указују на слабији одговор („хипореспондери“), док вриједности ≥100 mIU/mL представљају снажан имунски одговор на вакцинацију против хепатитиса Б.

Поствакцинални серолошки тестови на анти-HBs, урађени у периоду један до три мјесеца након посљедње дозе вакцине, идентификују особе које нису развиле поствакцинални имунитет („нонреспондери“) и дефинишу потребу за њиховом ревакцинацијом, додатним тестирањима и савјетовањем. Ако се тестирање на анти-HBs уради након наведеног препорученог периода, негативан анти-HBs серолошки одговор се не може протумачити. Није могуће утврдити да ли се, код особе која нема адекватан ниво антитијела, ради о непостојању почетног имунског одговора на вакцину, или је имунски одговор остварен, али је дошло до пада нивоа антитијела (али не и до губитка заштите).

Према доступним подацима, 5% до 10% здравих одраслих особа не производе заштитни ниво анти-HBs након вакцинације (анти-HBs <10 mIU/mL) и може се сматрати да не

реагују на вакцину („нонреспондери“).

Разлози за изостанак имунског одговора или слаб имунски одговор након вакцинације против хепатитиса Б још увијек нису познати и могуће је да укључују више фактора. Досадашња истраживања су показала повезаност ниже стопе одговора на вакцину са факторима: старост преко 40 година, мушки пол, гојазност, хронични алкохолизам, пушење, наркоманија, генетски фактори, инфекције у вријеме вакцинације и постојање неких хроничних стања, као нпр. цироза јетре, хронична бубрежна инсуфицијенција, хемодијализа, дијабетес тип I, целијакија. Међутим, неке особе код којих је изостао имунски одговор немају ниједан од набројаних фактора ризика, који би указивали на смањену способност одговора на вакцинацију.

Изостанак одговора на ХБ вакцинацију се у литератури приписује различитим механизмима, као што су дефект у генерисању примарних HBsAg специфичних Т ћелија и/или Б ћелијског репертоара, деструкција HBsAg специфичних Б ћелија антиген специфичним цитотоксичним Т ћелијама, дефицијенција броја и функције антиген специфичих Th ћелија, дефицијенција антиген презентујуће функције и недостатак косигналне експресије молекула, експресија одређених хаплотипова и хуманих леукоцитарних антигена (HLA) итд. Међутим, још увијек не постоји јасан закључак о механизмима изостанка имунског одговора након хепатитис Б вакцинације.

Предмет истраживања је подобан? **ДА** **НЕ**

IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе

Према доступним подацима, 5% до 10% здравих одраслих особа не производе заштитни ниво анти-HBs након вакцинације против хепатитиса Б (анти-HBs <10 mIU/mL) и може се сматрати да не реагују на ову вакцину („нонреспондери“) [5-7].

Разлози за изостанак имунског одговора или слаб имунски одговор након вакцинације против хепатитиса Б још увијек нису познати и могуће је да укључују више фактора. Досадашња истраживања су показала повезаност ниже стопе одговора на вакцину са сљедећим факторима: старост преко 40 година, мушки пол, гојазност, хронични алкохолизам, пушење, наркоманија, генетски фактори, инфекције у вријеме вакцинације и постојање неких хроничних стања, као нпр. цироза јетре, хронична бубрежна инсуфицијенција, хемодијализа, дијабетес тип I, целијакија [1,5,6]. Међутим, неке особе код којих је изостао имунски одговор немају ниједан од набројаних фактора ризика, који би указивали на смањену способност одговора на вакцинацију.

Изостанак одговора на ХБ вакцинацију се у литератури приписује различитим механизмима, као што су дефект у генерисању примарних HBsAg специфичних Т ћелија и/или Б ћелијског репертоара, деструкција HBsAg специфичних Б ћелија антиген специфичним цитотоксичним Т ћелијама, дефицијенција броја и функције антиген специфичих Th ћелија, дефицијенција антиген презентујуће функције и недостатак косигналне експресије молекула, експресија одређених хаплотипова и хуманих

леукоцитарних антигена (HLA) итд [8,9]. Дефект у функцији Th ћелија вјероватно има велики значај и релевантност, с обзиром да је процес продукције специфичних неутралишућих антитијела на гликопротеин HBsAg зависан од Т-ћелија и захтијева Th ћелијску активацију, односно координисану секрецију Th1 и Th2 цитокина, која води до сазријевања и диференцијације HbsAg-специфичних клонова Б ћелија [8]. Секреција цитокина повезаних са Th2 ћелијама, као што су IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13, омета диференцијацију Б ћелија и продукцију специфичних антитијела, док се за секрецију цитокина повезаних са Th1 ћелијама, укључујући IL-2, IFN-γ и трансформишући фактор раста (TGF)-β, сматра да покреће ћелијски посредован имунски одговор, водећи до изљечења или деструкције хепатоцита заражених ХБВ. Ова дихотомија Th одговора је била повод бројних истраживања продукције цитокина код различитих болести. Таква истраживања су спроведена и код здравих особа вакцисаних против хепатитиса Б, како би се утврдила ћелијска основа за изостанак одговора на HbsAg. Међутим, резултати ових истраживања су контроверзни и још увијек не постоји јасан закључак о механизмима изостанка имунског одговора након хепатитис Б вакцинације [8].

Код особа које развију имунски одговор након вакцинације против хепатитиса Б (анти-HBs >10 mIU/mL), ниво антитијела временом опада, међутим, имуна меморија остаје очувана више од 20 година након вакцинације. Ове собе су, и након пада нивоа анти-HBs антитијела, и даље заштићене од клинички значајне ХБВ инфекције (клиничког оболијевања, HBs антигенемије или значајног пораста јетрених ензима). Изложеност вирусу хепатитиса Б код њих доводи до анамнестичког анти-HBs одговора, који спречава клинички значајне ХБВ инфекције [1,5,6].

Вакцина против хепатитиса Б се показала сигурном међу свим старосним групама. У периоду од 1982. до 2004. године, око 70 милиона адолесцената и одраслих особа у САД-у је добило ≥1 доза вакцине против хепатитиса Б. Најчешће пријављене нежељене реакције су бол на мјесту ињектирања (3-29%) и повишена температура >37.7°C (1-6%). У плацебо-контролисаним студијама, ове нежељене реакције нису пријављиване чешће код особа које су примиле вакцину против хепатитиса Б у односу на особе које су примиле плацебо [15]. Администрација додатних доза вакцине за особе код којих се није развио поствакцинални имунитет након прве серије од три дозе вакцине, није повезана са повећањем учесталости нежељених догађаја након вакцинације.

Списак литературе:

1. Meireles LC, Marinho RT, Van Damme P. Three decades of hepatitis B control with vaccination. World J Hepatol. 2015 Aug; 7(18): 2127-2132
2. Global, regional and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct; 388(10053):1459-1544.
3. World Health Organization. Hepatitis B. Fact sheet. Geneva, 2017. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/
4. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Geneva, 2017. Available from:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1

5. Van Damme P, Ward J, Shouval D, at al. Hepatitis B vaccines. In Plotkin SA, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines. Sixth edition. Elsevier Saunders, 2013;205-234.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015.
7. Siegrist CA. Vaccine immunology. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines, 6th edition. Elsevier Saunders, 2013;17-36.
8. Kardar GA, Jedi Tehrani M, Shokri F. Diminished Th1 and Th2 Cytokine Production in Healthy Adult Nonresponders to Recombinant Hepatitis B Vaccine. Scand. J. Immunol 2002;55:311-314
9. Li J, Tan D, Liu H, Li K. CD4(+) CD25(+) FoxP3(+) T regulatory cells in subjects responsive or unresponsive to hepatitis B vaccination. JcentSouthUniv 2011;36(11):1046-51.
10. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management. MMWR 2013; 62(No. RR-10).
11. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. Lancet 1981;1:550–1.
12. Rosenberg JL, Jones DP, Lipitz LR, Kirsner JB. Viral hepatitis: an occupational hazard to surgeons. JAMA 1973;223:395–400.
13. Trinkoff AM, Le R, Geiger-Brown J, Lipscomb J. Work schedule, needle use, and needlestick injuries among registered nurses. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:156–64.
14. World Health Organization. The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva, 2002. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67454/1/WHO_WHR_02.1.pdf
15. Prüss-Üstün A, Rapiti E, Hutin Y. Estimation of the global burden of disease from sharps injuries to health-care workers. Am J Ind Med 2005; 48: 482-490.
16. Maltezou HC, Poland GA. Immunization of healthcare providers: a critical step toward patient safety. Vaccine 2014; 32: 4813.
17. US Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2001;29:50(No. RR-11).
18. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part II: immunization of adults. MMWR 2006;55(No. RR-16).

Избор литературе је одговарајући? **ДА** **НЕ**

IV.4 Циљеви истраживања

1. Утврдити преваленцију и висину имунског одговора након вакцинације против хепатитиса Б код здравих одраслих особа.
2. Утврдити учесталост изостанка имунског одговора и слабог имунског одговора након вакцинације против хепатитиса Б код здравих одраслих особа.
3. Утврдити факторе ризика за изостанак имунског одговора и слаб имунски одговор након вакцинације против хепатитиса Б код здравих одраслих особа.
4. Одредити концентрације IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-23, IFN-ϒ, TGF-β, BAFF i TNF-α у серуму здравих одраслих особа након вакцинације хепатитис Б вакцином, те их међусобно упоредити у односу на развијени имунски одговор након вакцинације (добар имунски одговор, слаб имунски одговор, изостанак имунског одговора).
5. Утврдити учесталост и карактеристике нежељених догађаја након вакцинације против хепатитиса Б код здравих одраслих особа.

Циљеви истраживања су одговарајући? **ДА** **НЕ**

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

1. Учесталост изостанка имунског одговора или слабог имунског одговора након вакцинације против хепатитиса Б код здравих одраслих особа у нашој студији, као ни фактори ризика за њихов настанак, не разликују се значајно у односу на резултате приказане у публикованој литаратури.
2. Изостанак имунског одговора на хепатитис Б вакцину код здравих одраслих особа је повезан са ниском продукцијом про-инфламацијских цитокина (IL-1β, IL-6, IL-8 i TNF-α), цитокина повезаних са функцијом Th1 (IL-12, IFN-ϒ) и Th17 (IL-23, IL-17A) ћелија, IL-2 и Б ћелијског активационог фактора (BAFF), повећаном продукцијом имунорегулацијских цитокина (IL-10 и TGF-β), а непромијењеним Th2 имунским одговором.
3. Ризик за настајање нежељених догађаја након вакцинације против хепатитиса Б је врло низак.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане? **ДА** **НЕ**

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Вакцинација против хепатитиса Б у Републици Српској је обавезна за сву дјецу, као и за одрасле особе изложене инфекцији, укључујући здравствене раднике и друге одрасле особе у високом ризику од инфекције, што је прописано Законом о заштити становништва од заразних болести Републике Српске и Правилником о имунизацији и хемопрофилакси Републике Српске.

Међутим, поствакцинално тестирање након комплетиране вакцинације се у пракси не примјењује и до сада нисмо имали никаквих података о поствакциналном имунолошком статусу вакцинисаних особа. Без познавања поствакциналног имунолошког статуса, није било могуће спровести правилну процедуру за заштиту свих особа у високом ризику, како преекспозициону (понављање серије вакцинације у случају слабог одговора на вакцинацију) тако и постекспозициону (примјена имуноглобулина код нонреспондера који не одговоре ни на другу серију вакцинације).

Како је велики проценат ових особа свакодневно изложен процедурама високог ризика за пренос хепатитиса Б, процјена поствакциналног имунолошког статуса и идентификовање особа које не могу бити заштићене вакцинацијом против хепатитиса Б, као и идентификовање предиктора за изостанак имунског одговора након вакцинације, имају велики значај у медицинском, етичком и правном смислу. У здравственим установама, правовремена процјена поствакциналног имунолошког статуса омогућава адекватну заштиту од хепатитис Б инфекције и правилан избор постекспозиционе профилаксе, у случају акциденталних ситуација. Такође, познавање поствакциналног имунолошког статуса је значајно за дефинисање мјера за контролу инфекције, са крајњим циљем повећања сигурности здравствених радника и пацијената у здравственим установама.

Познато је да 1-5% дјеце и омладине и 5-10% здравих одраслих особа не развија протективни имунски одговор након вакцинације против хепатитиса Б. Разлози и механизми ове нереактивности још увијек нису у потпуности познати. Досадашња испитивања су указала на неке факторе ризика за изостанак одговора на хепатитис Б вакцинацију, као што су старост преко 40 година, гојазност, мушки пол, пушење… Испитиван је и утицај генетских и имунолошких фактора на изостанак одговора након хепатитис Б вакцинације, али су досадашња истраживања дала контрадикторне резултате. Због тога је врло значајан допринос даљих истраживања, као што је овај рад, за дефинитивно расвјетљавање овог проблема, са крајњим циљем повећања ефективности вакцине против хепатитиса Б и изналажења нових приступа којима ће се нонреспондери на хепатитис Б вакцинацију адекватно заштитити од хепатитис Б инфекције.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? <u>ДА</u> НЕ

IV.7 План рада и временска динамика

Прва фаза:

- Припрема методологије рада.
- Креирање анкетног упитника.
- Израда базе података.

Друга фаза:

- Спровођење проспективне студије у једногодишњем периоду, које обухвата укључивање испитаника, здравих одраслих особа које подлијежу законској обавези вакцинације против хепатитиса Б, а који су вакцинисани по шеми 0,1,6 мјесеци. Ради искључења постојања хепатитис Б инфекције код испитаника, прије започињања процеса вакцинације ће се радити тест на HBsAg и/или антитијела на HBc антиген вируса хепатитиса Б (анти-HBc). Један до три мјесеца након задње дозе вакцине, радиће се тестирање на анти-HBs, односно утврђивање статуса поствакциналног имунитета. Приликом узимања крви за тестирање на анти-HBs (укупно 5 мл), биће издвојен серум који ће, у количини од 2мл, бити замрзнут на -80°C и чуван у Институту за јавно здравство. У исто вријеме, вршиће се прикупљање епидемиолошких података за све испитанике, кроз припремљени анкетни упитник, који је анониман ради заштите личних података испитаника. У студију ће бити укључени само испитаници који потпишу пристанак након информисања.

- Спровођење угњеждене студије случајева и контрола, које обухвата формирање групе нон и хипореспондера на вакцинацију против хепатитиса Б, те избор испитаника у контролну групу респондера, а затим одређивање серумских вриједности изабраних цитокина код испитаника ових група. Биће измјерен серумски ниво сљедећих цитокина: IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-23, IFN-ϒ, TGF-β, BAFF i TNF-α. Анализа цитокина биће обављена у лабораторији за имунологију Медицинског факултета у Фочи Универзитета Источно Сарајево. Испитивачи у лабораторији неће располагати подацима о испитаницима.

- Унос података у базе података.

Трећа фаза:

- Статистичка обрада података и интерпретација резултата. Добијене вриједности серумских цитокина у групи испитаника код којих је изостао имунски одговор („нонреспондери"), групи са слабим имунским одговором („хипореспондери") те контролној групи („респондери"), биће међусобно поређене, ради утврђивања повезаности про-инфламацијских цитокина, имунорегулацијских цитокина, цитокина повезаних са функцијом Th1 и Th17 ћелија, IL-2 и Б ћелијског активационог фактора (BAFF) са развојем имунског одговора након вакцинације против хепатитиса Б. Такође, група „нонреспондера" и „хипореспондера", те група

„респондера“ на вакцинацију против хепатитиса Б, у овој студији ће бити поређене у односу на све потенцијалне факторе ризика, а на основу података добијених кроз епидемиолошки упитник. На крају, анализираће се учесталост и типови нежељених догађаја након вакцинације против хепатитиса Б, регистрованих током провођења студије

- Писање докторске дисертације.

План рада и временска динамика су одговарајући? **ДА** **НЕ**

IV.8 Метод и узорак истраживања

Ради испитивања имунског одговора на вакцинацију против хепатитиса Б и фактора који на овај одговор утичу код здравих одраслих особа, предоминантно здравствених радника, биће спроведена проспективна студија у трајању од годину дана. Студија ће бити спроведена у Институту за јавно здравство Републике Српске и Регионалним центрима Института.

Испитаници и шема вакцинације

У студију ће бити укључене здраве одрасле особе које подлијежу законској обавези вакцинације против хепатитиса Б, укључујући здравствене раднике свих профила (докторе медицине, медицинске техничаре, ученике и студенте здравствено-образовне струке, стоматологе, биохемичаре итд), особе које врше тетоважу, пирсинг или друге захвате који нарушавају интегритет коже, сексуалне партнере HBsAg позитивних особа итд, а које се комплетно вакцинишу са три дозе вакцине против хепатитиса Б, а затим, у складу са препорукама Свјетске здравствене организације, један до три мјесеца након посљедње дозе вакцине ураде тест титра анти-HBs антитијела.

Критеријуми за укључење у студију ће бити узраст 18 и више година, испуњеност критеријума за сигурну примјену вакцине (поштовање општих контраиндикација за вакцинацију, трајних контраиндикација за вакцинацију против хепатитиса Б, као што је позната алергија на неки састојак вакцине или тежа алергијска реакција након претходне дозе вакцине, те привремених контраиндикација, као што су акутне инфекције, у случају којих се вакцинација одлаже до оздрављења) и писмени пристанак за учешће у студији након информисања.

Критеријуми за искључивање из студије ће бити некомплетна вакцинација против хепатитиса Б, комплетна вакцинација против хепатитиса Б ако је тест на анти-HBs антитијела урађен више од три мјесеца од посљедње дозе вакцине, те постојање интеркурентних болести/стања која би могла маскирати резултате имунолошких тестова. Испитаници који комплетирају вакцинацију против хепатитиса Б у сваком моменту се могу повући из даљег истраживања, уколико тако одлуче.

С обзиром на учесталост изостанка имуног одговора након вакцинације против хепатитиса Б, која према литератури код здравих одраслих особа износи 5% до 10%, процијењени број испитаника који ће бити укључени у студију је око 300.

У студију ће бити укључени здравствени радници и особе које нису здравствени радници, али подлијежу обавезној вакцинацији против хепатитиса Б. У обе групе се ради о здравим одраслим особама, те се не уочава предвидљива различита заступљеност фактора ризика за изостанак поствакциналног имуног одговора између једних и других, због чега није планирано формирање испитиваних група које би узело у обзир дистрибуцију на здравствене раднике и оне који то нису.

Вакцинација и ревакцинација одраслих особа, које подлијежу обавезној вакцинацији против хепатитиса Б, биће обављена у Служби за епидемиологију Института за јавно здравство Републике Српске. У студију ће моћи бити укључене и особе које су комплетирале вакцинацију у другој здравственој установи овлаштеној за обављање вакцинације против хепатитиса Б код здравствених радника и других одраслих особа код којих је ова вакцинација индикована (Регионални центри Института за јавно здравство, Дом здравља Бања Лука, Универзитетско клинички центар Бања Лука, Универзитетска болница Фоча итд), уколико је иста спроведена у складу са критеријумима дефинисаним за ову студију. За вакцинацију ће бити кориштена рекомбинантна ДНК вакцина против хепатитиса Б за интрамускуларну примјену, и то вакцина истог произвођача за све испитанике укључене у студију, а спроводиће се по сљедећој шеми: прва доза одмах, друга доза мјесец дана након прве и трећа доза шест мјесеци након прве дозе (шема 0,1,6). Уколико нека од доза вакцине из било ког разлога буде одложена, процес вакцинације ће се наставити што прије буде могуће, без понављања претходно примљених доза, а у складу са препорукама СЗО. Ради искључења постојања хепатитис Б инфекције код испитаника, прије вакцинације се ради тест на HBsAg и/или антитијела на HBc антиген вируса хепатитиса Б (анти-HBc).

Одређивање вриједности анти-HBs антитијела

У временском периоду један до три мјесеца након посљедње дозе вакцине против хепатитиса Б, испитаницима ће бити урађен тест на постојање анти-HBs антитијела.

Узорковање крви и испитивање анти-HBs антитијела код вакцинисаних испитаника ће се радити у оквиру Микробиолошке лабораторије Института за јавно здравство Републике Српске. За анализу ће се узимати волумен крви од 5 милилитара, а тест на анти-HBs ће се радити на апарату mini Vidas, са китовима Vidas antiHBs Total II. Титар анти-HBs антитијела се изражава у mIU/ml. У подручју Регионалног центра Фоча, узорковање крви и испитивање на анти-HBs ће се радити у Служби за трансфузију Универзитетске болнице Фоча.

За граничну вриједност теста на анти-HBs антитијела се узима 10 mIU/ml, а у складу са важећим препорукама СЗО и америчких Центара за контролу болести, и доступном литературом, наведеном у попису литературе [5-7]. Заштита против хепатитиса Б је постигнута ако је титар анти-HBs антитијела 10 mIU/ml и већи. Вриједност између 10 и 100 mIU/ml се сматра слабијим имунским одговором („хипореспондер“), а вриједности преко 100 mIU/ml анти-HBs антитијела представљају висок титар, односно снажан имунски одговор на вакцинацију.

Уколико је титар анти-HBs антитијела мањи од 10 mIU/ml, сматра се да се имунски одговор на вакцинацију није развио („нонреспондер“). У овом случају се препоручује још једна серија од три дозе вакцине против хепатитиса Б (шема 0,1,6), те понављање теста на

анти-HBs антитијела један до три мјесеца након треће дозе. Према литератури, код око половине вакцинисаних другом серијом вакцине против хепатитиса Б долази до развоја адекватног имунског одговора. Уколико, ни након друге серије од три дозе вакцине, титар анти-HBs антитијела не буде >10 mIU/ml, сматра се да особа не може да развије поствакцинални имунитет против ХБВ.

Одређивање серумске вриједности цитокина и испитивање њихове повезаности са развојем имунског одговора

Серум испитаника, узет у периоду један до три мјесеца након треће дозе вакцине за потребе тестирања на анти-HBs, у количини од 2 мл ће бити замрзнут и чуван на -80°C у Институту за јавно здравство Републике Српске. Серуми ће бити чувани до краја периода спровођења проспективне студије, а планирано је да то буде период од годину дана. Код испитаника из групе нонреспондера и хипореспондера, као и код једнаког броја испитаника из групе респондера, изабраних мечовањем, који ће представљати контролну групу, биће измјерен серумски ниво сљедећих цитокина: IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-23, IFN-ϒ, TGF-β, BAFF i TNF-α. Анализа цитокина биће обављена у лабораторији за имунологију Медицинског факултета у Фочи Универзитета Источно Сарајево. Испитивачи у лабораторији неће имати податке о испитаницима.

Ниво цитокина у серуму испитаника биће одређен мултиплекс методом (IL-1β, IL-2,IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-23, IFN-ϒ, i TNF-α) на проточној цитометрији, коришћењем микрокуглица обложених анти-цитокинским антитијелима (Bender MedSystem, Беч, Аустрија) и ELISA методом (TGF-β, BAFF) (R&D, Mineapolis, USA), према упутствима произвођача. Концентрације цитокина биће израчунате на основу познатих стандарда, на основу којих ће бити конструисане стандардне криве.

Добијене вриједности у групи испитаника код којих је изостао имунски одговор („нонреспондери"), групи са слабим имунским одговором („хипореспондери") те контролној групи („респондери"), биће међусобно поређене, ради утврђивања повезаности про-инфламацијских цитокина, имунорегулацијских цитокина, цитокина повезаних са функцијом Th1 и Th17 ћелија, IL-2 и Б ћелијског активационог фактора (BAFF) са развојем имунског одговора након вакцинације против хепатитиса Б.

Узорци крви, који не буду искориштени, биће уништени у складу са процедуром за збрињавање медицинског отпада Института за јавно здравство Републике Српске, која подразумијева стерилизацију аутоклавирањем, а затим одлагање као нешкодљиви (комунални) отпад.

Испитивање епидемиолошких фактора ризика за изостанак имунског одговора

Епидемиолошки упитник, припремљен за ово истраживање у сврху идентификације епидемиолошких фактора значајних за развој или изостанак имунског одговора након вакцинације против хепатитиса Б, садржаће сљедеће дијелове:

- Основни подаци о испитанику (старост, пол, занимање, дужина радног стажа).
- Подаци о вакцинацији против хепатитиса Б (укупан број примљених доза вакцине против хепатитиса Б, датуми вакцинације, подаци о резултатима тестирања на HBsAg и/или анти-HBc).
- Подаци о нежељеним догађајима након вакцинације (да ли је регистрован нежељени догађај након вакцинације било којом дозом, опис нежељеног догађаја и

његовог третмана и исхода).

- Подаци о резултатима тестирања на анти-HBs антитијела (датум теста, добијена вриједност, лабораторија у којој је тест рађен).
- Подаци о потенцијалним факторима ризика за изостанак имунског одговора након вакцинације против хепатитиса Б: индекс тјелесне масе (BMI) израчунат као однос тежине и висине испитаника; пушење; употреба алкохола; употреба дрога и лијекова; инфекција у вријеме вакцинације; хроничне болести, нарочито дијабетес тип 1, болести бубрега и јетре; претходна инфекција хепатитис Ц вирусом; имуномодулацијска терапија.

Епидемиолошки упитник је нестандардизован, дизајниран за потребе овог истраживања, а на основу доступне литературе о факторима ризика за изостанак имунског одговора, дате у попису литературе.

Епидемиолошки упитник је анониман, а евиденција испитиника ће се водити помоћу дефинисане шифре. Испитаници, који се сагласе да учествују у истраживању, ће попуњавати упитник приликом преузимања налаза тестирања на анти-HBs антитијела и истовремене консултације са епидемиологом о даљем поступку у процесу вакцинације, односно заштите од хепатитис Б инфекције, и то након што потпишу пристанак за учешће у студији након информисања.

Група „нонреспондера" и „хипореспондера", те група „респондера" на вакцинацију против хепатитиса Б, у овој студији ће бити поређене у односу на све потенцијалне факторе ризика.

Праћење безбједности вакцинације против хепатитиса Б код здравих одраслих особа

Приликом вакцинације испитаника против хепатитиса Б и поствакциналног тестирања, биће провјерено да ли су регистровали било какав нежељени догађај након примања претходне дозе вакцине против хепатитиса Б. У случају постојања нежељеног догађаја након вакцинације, биће попуњена пријава нежељеног догађаја (Прилог 2). Образац пријаве нежељеног догађаја је стандардни образац, прописан Правилником о имунизацији и хемопрофилакси Републике Српске (Службени гласник Републике Српске број 14/13).

Поступак пријаве нежељених догађаја, у складу са наведеним правилником, је сљедећи: доктор медицине који спроводи имунизацију пријављује нежељени догађај након вакцинације Институту за јавно здравство, на обрасцу који је саставни дио Правилника о имунизацији. У случају озбиљног нежељеног догађаја након вакцинације, доктор медицине одмах телефоном обавјештава организациону јединицу Института, надлежну за надзор над спровођењем имунизације. Институт Министарству здравља и социјалне заштите Републике Српске доставља тромјесечне, збирне извјештаје о нежељеним догађајима. Институт и Агенција за лијекове и медицинска средства Босне и Херцеговине међусобно размјењују податке о пријављеним случајевима нежељених догађаја након вакцинације. Податак о нежељеном догађају након вакцинације, регистрованом током провођења студије, ће бити унесен и у епидемиолошки упитник.

Писмени пристанак за учешће у студији

Сви испитаници ће прије укључења у студију морати да дају писмени пристанак за учешће у студији након информисања, а образац за пристанак је дат у Прилогу 3.

Испитаници у овој студији су особе које подлијежу законској обавези вакцинације против хепатитиса Б. Након обављене вакцинације, биће им предложено да учествују у студији,

те ће им детаљно и разумљиво бити објашњен циљ студије. Биће им објашњено да њихова партиципација у студији подразумијева дозволу да се сачува дио серума, који је добијен приликом одређивања титра анти-HBs антитијела. Уколико се покаже да су нонреспондери или хипореспондери на хепатитис Б вакцинацију, или ако буду распоређени у контролну групу респондера, њихов серум ће бити искориштен за одређивање вриједности цитокина и каснију анализу добијених резултата. Такође, биће им објашњено да, уколико се сагласе да учествују у студији, биће потребно да испуне епидемиолошки упитник, те ће им бити објашњен начин чувања тајности података које дају у оквиру наведеног упитника.

Информисање испитаника ради добијања сагласности за учешће у студији ће обављати главни испитивач у студији – епидемиолог Института за јавно здравство Републике Српске и епидемиолог у Регионалном центру Фоча.

Заштита података о испитанику

Подаци о испитаницима у оквиру овог истраживања ће се прикупљати у оквиру епидемиолошког упитника. Ради заштите ових података, испитаници ће попуњавати епидемиолошки упитник искључиво приликом контакта са главним истраживачем-епидемиологом у Институту за јавно здравство, те епидемиологом у Регионалном центру Института за јавно здравство Фоча (само за испитанике из регије Фоча), а након што добију резултате тестирања поствакциналног имунитета (анти-HBs) и након што потпишу пристанак након информисања. Епидемиолошки упитник ће бити анониман, а евиденција ће се водити помоћу дефинисане шифре. Једино главни истраживач, епидемиолог у Институту за јавно здравство, те епидемиолог у Регионалном центру Института за јавно здравство Фоча (само за испитанике из регије Фоча) ће у овом истраживању имати приступ наведеним подацима о испитаницима, те ће, по потреби, подаци моћи бити доступни и Етичком одбору Института за јавно здравство Републике Српске, односно Етичком одбору Медицинског факултета у Бањој Луци.

Узорци серума који буду достављани у лабораторију Медицинског факултета у Фочи, ради анализе серумских цитокина, ће такође бити евидентирани под шифром, која ће одговарати шифри на припадајућем епидемиолошком упитнику. Испитивачи у наведеној лабораторији неће располагати подацима о испитаницима

Метод и узорак су одговарајући? **ДА** **НЕ**

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Одређивање вриједности анти-HBs антитијела

Узорковање крви и испитивање анти-HBs антитијела код вакцинисаних испитаника ће се радити у оквиру Микробиолошке лабораторије Института за јавно здравство Републике Српске. За анализу ће се узимати волумен крви од 5 милилитара, а тест на анти-HBs ће се радити на апарату mini Vidas, са китовима Vidas antiHBs Total II. Титар антитијела се изражава у mIU/ml. У подручју Регионалног центра Фоча, узорковање крви и испитивање на анти-HBs ће се радити у Служби за трансфузију Универзитетске болнице Фоча.

Одређивање серумске вриједности цитокина и испитивање њихове повезаности са развојем имунског одговора

Серум испитаника, узет у периоду један до три мјесеца након треће дозе вакцине за потребе тестирања на анти-HBs, у количини од 2 мл ће бити замрзнут и чуван на -80°C у Институту за јавно здравство Републике Српске. Серуми ће бити чувани до краја периода спровођења проспективне студије, а планирано је да то буде период од годину дана. Код испитаника из групе нонреспондера и хипореспондера, као и код једнаког броја испитаника из групе респондера, изабраних мечовањем, који ће представљати контролну групу, биће измјерен серумски ниво сљедећих цитокина: IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-23, IFN-ϒ, TGF-β, BAFF i TNF-α. Анализа цитокина биће обављена у лабораторији за имунологију Медицинског факултета у Фочи Универзитета Источно Сарајево. Испитивачи у лабораторији неће имати податке о испитаницима.
Ниво цитокина у серуму испитаника биће одређен мултиплекс методом (IL-1β, IL-2,IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-23, IFN-ϒ, i TNF-α) на проточној цитометрији, коришћењем микрокуглица обложених анти-цитокинским антитијелима (Bender MedSystem, Беч, Аустрија) и ELISA методом (TGF-β, BAFF) (R&D, Mineapolis, USA), према упутствима произвођача. Концентрације цитокина биће израчунате на основу познатих стандарда, на основу којих ће бити конструисане стандардне криве.

Услови за експериментални рад су одговарајући? **ДА** **НЕ**

IV.10 Методе обраде података

У првој фази статистичке обраде података биће формирана база података. Статистичка обрада података ће бити урађена уз помоћ програмског пакета SPSS-20,0 за WINDOWS. Подаци ће бити приказани у виду апсолутних бројки и процената.
Од метода дескриптивне статистике, у раду ће бити кориштене:

- Мјере централне тенденције: аритметичка средина, медијана, мод.
- Мјере варијабилитета: распон, стандардна девијација, стандардна грешка, коефицијент варијације, 95 процентни интервал повјерења.

Од метода аналитичке статистике, у раду ће бити кориштене:
Методе за процјену статистичке значајности разлика (Студент-ов т тест, $\chi 2$ тест, Фишеров тест тачне вјероватноће).

- Мултиваријантне статистичке методе за процјену значајности повезаности (униваријантна логистичка регресиона анализа и мултиваријантна логистичка регресиона анализа).

За зависно промјењиву варијаблу узеће се присуство односно одсуство имунског одговора након вакцинације против хепатитиса Б, а за независне све остале варијабле. Све варијабле по којима се група „респондера“ и групе „нонреспондера“ и „хипореспондера“ буду статистички значајано разликовале у униваријантној регресионој анализи, ући ће у модел мултиваријантне логистичке регресије.
Ниво статистичке значајности у свим статистичким тестовима биће $p \leq 0,05$.

Предложене методе су одговарајући? **ДА** **НЕ**

V ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	**ДА**	**НЕ**
Тема је подобна	**ДА**	**НЕ**

Образложење (до 500 карактера):

На основу увида у приложену документацију везано за пријављену тему докторске дисертације мр сц. др Јеле Аћимовић, те на основу детаљне анализе, Комисија сматра да су испуњени сви услови за одобрење теме докторске дисертације, у складу са важећим прописима Закона о високом образовању и Статута Универзитета у Бањој Луци.

Мр сц. др Јела Аћимовић има звање магистра медицинских наука из научне области у којој пријављује тему докторске дисертације, објавила је више научних радова након стицања звања магистра медицинских наука и добро познаје област у којој пријављује докторску дисертацију.

Предложено истраживање обрађује актуелну проблематику, циљеви и хипотезе су прецизно постављени, одабрана је одговарајућа методологија у испитивању, а истраживање је планирано уз поштовање законских, етичких и научно-истраживачких начела. Комисија је мишљења да ће ова докторска дисертација значајно допринијети медицинској науци и имаће своју примјену у јавном здравству.

Комисија даје позитивну оцјену кандидата, ментора и предложене теме докторске дисертације мр сц. др Јеле Аћимовић и предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да се тема „Повезаност изостанка имунског одговора након вакцинације против хепатитиса Б са профилом цитокина у серуму и факторима ризика“ упути у даљу процедуру за израду докторске дисертације.

Датум: 07.12.2018.

Проф. др Биљана Мијовић

Предсједник комисије

Проф. др Јања Бојанић

Члан 1

Академик Миодраг Чолић

Члан 2