

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено: 25.1.2019.		
Орг. јед.	Број	Прилог
18/4.3		19
Образац		2

## ИЗВЈЕШТАЈ

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

### I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовано комисију: НАСТАВНО-НАУЧНО ВИЈЕЋЕ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БАЊОЈ ЛУЦИ

Датум именовања комисије: 06.11.2018. године

Број одлуке: 18/3. 785/2018.

Састав комисије:

1. ВЕРХАЗ АНТОНИЈА	ВАНРЕДНИ ПРОФЕСОР	ИНФЕКТОЛОГИЈА
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ УНИВЕРЗИТЕТА У БАЊОЈ ЛУЦИ		ПРЕДСЈЕДНИК
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2. КОРАЋ МИЛОШ	ВАНРЕДНИ ПРОФЕСОР	ИНФЕКТОЛОГИЈА
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ		ЧЛАН
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3. ТРАВАР МАЈА	ДОЦЕНТ	МЕДИЦИНСКА МИКРОБИОЛОГИЈА
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ УНИВЕРЗИТЕТА У БАЊОЈ ЛУЦИ		ЧЛАН

## II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: ТАТЈАНА (САВО) РОГАНОВИЋ
2. Датум рођења: 14.10.1974 . Мјесто и држава рођења: БАЊАЛУКА, РЕУБЛИКА СРПСКА, БИХ

### II.1 Основне студије

Година уписа:  Година завршетка:  Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: УНИВЕРЗИТЕТ У У БАЊОЈ ЛУЦИ

Факултет/и: МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Студијски програм: МЕДИЦИНА

Звање: ДОКТОР МЕДИЦИНЕ

### II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа:  Година завршетка:  Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: У БАЊОЈ ЛУЦИ

Факултет/и: МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Студијски програм: БИОМЕДИЦИНСКА ИСТРАЖИВАЊА

Звање: МАГИСТАР МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Научна област: ИНФЕКТОЛОГИЈА

Наслов завршног рада: „Карактеристике менингитиса изазваног вирусом мумпс-а у току епидемије у Републици Српској“

### II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/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 <sup>1</sup>
1.	Erdem H, Inan A, Guven E, Hargreaves S, Larsen L, Shehata G, Pernicova E, Khan E <sup>1</sup> , Bastakova L, Namani S, Harxhi A, Roganovic T, Lakatos B, Uysal S, Sipahi OR, Crisan A, Miftode E, Stebel R, Jegorovic B, Fehér Z, Jekkel C, Pandak N, Moravveji A, Yilmaz H, Khalifa A, Musabak U, Yilmaz S, Jouhar A, Oztoprak N, Argemi X, Baldeyrou M, Bellaud G, Moroti RV, Hasbun R, Salazar L, Tekin R, Canestri A, Čalkić L, Praticò L, Yilmaz-Karadag F, Santos L, Pinto A, Kaptan F, Bossi P, Aron J, Duissenova A, Shopayeva G, Utaganov B, Grgic S, Ersoz G, Wu AK, Lung KC, Bruzsa A, Radic LB, Kahraman H, Momen-Heravi M, Kulzhanova S, Rigo F, Konkayeva M, Smagulova Z, Tang T, Chan P, Ahmetagic S, Porobic-Jahic H, Moradi F, Kaya S, Cag Y, Bohr A, Artuk C, Celik I, Amsilli M, Gul HC, Cascio A, Lanzafame M, Nassar M. The burden and epidemiology of community – acquired central nervous system infections: a multinational study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(9):1595-1611.	Оригинални научни рад у научном часопису међународног значаја

*Кратак опис садржине:* Просјена ризика пацијената са инфекцијом централног нервног система (ЦНС) је од кључне важности у предвиђању вјероватних патогена. Међутим, епидемиолошки подаци генерално недостају. Приказани су подаци мултицентричне студије о ванболнички стеченим инфекцијама ЦНС коју смо спровели у периоду од 2012. до 2014. године. Укључено је укупно 2583 пацијената са ванболнички стеченом инфекцијом ЦНС из 37 центара у 20 земаља. Од њих 2583, 477 (18,5%) пацијената је преживјело са посљедицама, 227 (8,8%) је умрло, а 1879 (72,7%) пацијената је отпуштено потпуно излјечено. Најчешћи патогени у овој студији су били *Streptococcus pneumoniae* (n = 206, 8%) и *Mycobacterium tuberculosis* (n = 152, 5.9%). *Varicella zoster virus* и *Listeria* су били чести патогени код старијих особа. Иако су стафилококи и *Listeria* били чести

<sup>1</sup> Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању 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).

узročници инфекција код имунокомпромитованих пацијената, криптококи су били водећи патогени код особа које живе са ХИВ-ом. Међу пацијентима са било којој верификованом етиологијом, 96 (8,9%) пацијената је имало клиничку слику хроничне инфекције ЦНС. Неуросифилис, неуробруцелоза, неуроборелиоза и туберкулоза ЦНС су имали подлогу за развој хроничне болести. *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *M. tuberculosis* и *S. Pneumoniae* су изазивали најтеже клиничке слике, секвеле си су значајно чешће биле изазване са *herpes simplex 1* ( $p < 0,05$  за све). Смањење учесталости инфекција ЦНС се може постићи адекватном имунизацијом против пнеумокока и стратегијама за уклањање туберкулозе, а доста се треба учинити и на побољшању дијагностике.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	<b>Roganović T, Kezić Z, Roganović D, Bojanić J, Mijović B.</b> Kliničke i laboratorijske karakteristike meningitisa izazvanog virusom mumps-a u toku epidemije u Republici Srpskoj. MD-Medical Data 2015;7(2):139-145.	Оригинални научни рад у научном часопису међународног значаја

*Кратак опис садржине:* Циљ рада је био поређење клиничке слике и испитивање цитохемијског састава цереброспиналне течности код испитаника обољелих од мумпс менингитиса и испитаника обољелих од серозног менингитиса друге, највјероватније ентеровирусне етиологије, као и да се анализирају разлике у наведеним карактеристикама мумпс менингитиса између обољелих претходно различитог вакциналног статуса. Студија је дизајнирана као клиничка серија случајева. Укључено је 175 пацијената лијечених од менингитиса у Клиници за инфективне болести, Универзитетског клиничког центра Републике Српске. Поређене су двије групе испитаника. Прву групу је чинило 140 пацијената обољелих од мумпс менингитиса који су лијечени током епидемије мумпса од октобра 2011. до децембра 2012. године. Другу групу испитаника је чинило 35 пацијената обољелих од серозног менингитиса друге, највјероватније ентеровирусне, етиологије, који су лијечени у периоду од јуна до октобра 2010. године. Нису уочене разлике у присуству водећих симптома менингитиса између обољелих испитиваних група. Код 43.57% обољелих прве групе менингеални знакови нису били позитивни, за разлику од обољелих

друге групе код којих је тај проценат износио 11.76% ( $p < 0.001$ ). Средње вриједности плеоцитозе ( $1192.0/\text{mm}^3$ ) и бјеланчевина у цереброспиналној течности ( $0.7 \text{ g/l}$ ) код обољелих од мумпс менингитиса су биле значајно више ( $p < 0.001$ ) од наведених вриједности ( $650.0/\text{mm}^3$ ;  $0.3 \text{ g/l}$ ) код обољелих од серозног менингитиса друге, највјероватније ентеровирусне, етиологије. Ни за један од анализираних параметара није уочена статистички значајна разлика између обољелих прве групе са претходно различитим вакциналним статусом. Закључак: Мумпс менингитис се по клиничкој слици није разликовао од серозног менингитиса друге, највјероватније ентеровирусне, етиологије. Одсуство позитивних менингеалних знакова код сумње на мумпс менингитис није критеријум на основу кога треба одлагати лумбалну пункцију у циљу постављања дијагнозе менингитиса. Вриједности плеоцитозе и бјеланчевина у цереброспиналној течности код обољелих од мумпс менингитиса су биле значајно више од наведених вриједности код обољелих од серозног менингитиса друге, највјероватније ентеровирусне, етиологије.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	<b>Roganović T, Kezić Z, Bojanić J, Mijović B, Jandrić LJ, Rodić-Vukmir N.</b> Epidemiološke karakteristike meningitisa izazvanog virusom mumpsa u toku epidemije u Republici Srpskoj. <i>Scr Med</i> 2015;46:36-41.	Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја

*Кратак опис садржине:* Циљ рада је био анализа епидеиолошких карактеристика мумпс менингитиса у последњој епидемији мумпса у Републици Српској, те анализа учесталост мумпс менингитиса и вакциналног статуса код испитаника који су против мумпса требали бити вакцинисани у ратном и раном послеријатном периоду, и оних који су требали бити вакцинисани прије или после тог периода. Укључено је 175 пацијената подијељених у испитивану (140 пацијената обољелих од мумпс менингитиса) и контролну (35 пацијената обољелих од серозног менингитиса друге, највјероватније ентеровирусне етиологије) групу. Поредили смо епидеиолошке карактеристике обољелих. Додатно су анализиране разлике у наведеним карактеристикама мумпс менингитиса између обољелих претходно

различитог вакциналног статуса. Средња вриједност животне доби обољелих испитиване групе је бил 20.0 година (18.0-24.5; IQ), а контролне 7.0 година ((5.0-14.0; IQ) ( $p < 0.001$ ). Обољели рођени од 1985. до 1996. године су статистички значајно више ( $p < 0.001$ ) имали мумпс менингитис од осталих обољелих испитиване групе. Није уочена статистички значаја разлика у полној дистрибуцији између обољелих испитиване и контролне групе ( $p = 0.746$ ), као ни између обољелих испитиване групе различитог вакциналног статуса ( $p = 0.371$ ). Подаци о вакцинацији за највећи број обољелих испитиване групе су били недоступни, затим слиједе обољели који су примили само једну дозу вакцине, невакцинисани те потпуно вакцинисани. Закључак: Наведена епидемија мумпса током 2011. и 2012. године је посљедица одржавања вируса у невакцинисаној популацији, углавном због пропуста насталих у ратним и раним послјератним годинама и недовољно дуге заштите након вакцинације, прије свега једнократне.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	<b>Roganović T, Krivokuća V.</b> Promjene spermograma kod pacijenata sa mumps orchitisom. Biomedicinska istraživanja 2014;5(1):30-36.	Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја

*Кратак опис садржине:*

Мумпс је системска вирусна инфекција коју карактерише оток пљувачних жлијезда, најчешће паротидних, а може захватити и гонаде, мождане овојнице, гуштерачу и друге органе. Циљ рада је био анализа клиничких и ултразвучних карактеристика мумпс орхитиса као и спермиограма код пацијената лијечених у Клиници за инфективне болести током епидемије 2011. године до децембра 2012. године. У истраживање је укључено 90 болесника са мумпс орхитисом. Анализирани су клинички и лабораторијски параметри, ултразвучне промјене (мјесец дана након инфекције) и спермиограм (шест мјесеци након инфекције). Просјечна доб обољелих је била 21.4 године. Код сваког трећег болесника орхитис се појавио у току паротитиса, а код преосталих након паротитиса. Унилатерални орхитис је имало 84% болесника. Ултразвучне промјене имало 74.4% болесника, од којих

су код 68.9% промјене биле унилатералне. Просјечан CRP је био 80.7 mg/L и био је статистички значајно већи ( $p=0,014$ ) код пацијената са билатералним орхитисом. Просјечан укупан број сперматозоида је код болесника са унилатералним орхитисом био статистички значајно већи ( $p=0,011$ ) него код болесника са билатералним орхитисом, од којих су три болесника имала азооспермију. Вриједности волумена сперме су код болесника са унилатералним орхитисом у 58.8% биле испод референтних; за болеснике са билатералним орхитисом нисмо имали доступне податке. Није уочена статистички значајна разлика у покретљивости сперматозоида код болесника са унилатералним и билатералним орхитисом ( $p=0,100$ ). Пацијенти са тежом клиничком сликом (билатерални орхитис) су имали израженије промјене у спермиограму. Препорука је да се одмах након појаве првих симптома орхитиса, прије свега билатералног, болесницима омогући криопрезервација сперме као могуће рјешење у случају губитка плодности.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	<b>Roganović T, Kezić Z, Verhaz A.</b> Upala pluća kao jedan od razloga hospitalizacije pacijenata sa febrilnim stanjem u Kliniku za infektivne bolesti i terapijski pristup. Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske. 2012; 2(2):196-201.	Рад У зборнику радова са националног стручног скупа
<p><i>Кратак опис садржине:</i> Ванболнички стечена пнеумонија представља акутну инфламацију плућног паренхима, која се на радиографији плућа и срца манифестује присуством консолидације, уз клиичке знаке болести и у већини случајева присуством пратећег аускултаторног налаза. У шестомјесечном периоду у Клинику за инфективне болести је примљено 219 пацијената под дијагнозом фебрилног стања. Сви наведени пацијенти су упућени без претходно учињене радиографије плућа и срца. Иницијална радиографија плућа и срца је код 44 пацијента описана као упала плућа и ти пацијенти су анализирани у овом истраживању. Циљ истраживања је био да се провјери учесталост упала плућа међу пацијентима примљеним у Клинику за инфективне болести под дијагнозом фебрилног стања, да се анализирају њихове карактеристике, ординирана антибиотска терапија и исход лијечења. Од 44 пацијента са радиолошки верификованом</p>		

упалом плућа био је приближно једнак број мушкараца и жена (23 мушкараца и 21 жена) у доби од 20 до 90 година. Најчешћи коморбидитети били су кардијално обољење, шећерна болест, малигна хематолошка болест, хронична бубрежна инсуфицијенција, стање последице можданог удара, хронична опструктивна болест плућа, алкохолна цироза јетре. У оквиру обраде фебрилног стања неопходна је и радиографија плућа и срца. Особе старије животне доби су у повећаном ризику од упале плућа.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	Lučić Samardžija V, Roganović T. Vodič za prevenciju, dijagnozu i tretman Lajmske bolesti. JZU Institut za javno здравство Republike Srpske, мај 2013:1-39.	Стручна књига издата од домаћег издавача

*Кратак опис садржине:* Лајмска болест је једна од најконтроверзнијих болести нашег доба. Хиљаде људи има последице непознавања болести и неадекватног лијечења. У Водичу смо описали карактеристике узрочника лајмске болести (*Borrelia burgdorferi*), епидемиолошке карактеристике, патогенезу, клиничку слику, дијагностику, терапију и превенцију лајмске болести. Лајмска болест је мултисистемска инфективна болест. Развија се кроз три стадијума, са ремисијама и егзацербацијама, као и различитим клиничким манифестацијама у сваком стадијуму. Критеријуму *Centers for Disease Control and prevention* за постављање дијагнозе лајмске болести је постојање erythema migrans или једна од касних манифестација болести и микробиолошка лабораторијска потврда инфекције уз позитивну епидемиолошку анамнезу. Лајмска болест се лијечи антибиотицима, а избор антибиотика зависи од стадијума болести и тежине клиничке слике.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Да ли кандидат испуњава услове?

ДА

НЕ

### III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРУ

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

**Проф. др Милош Кораћ**

- рођен 10.06.1964. у Београду

- запослен на Медицинском факултету Универзитета у Београду; у Клиници за Инфективне и тропске болести, КЦС Београд

- ванредни професор, љекар специјалиста инфектологије, начелник Одјељења за гастроентерологију

- ужа научна област: Инфективне болести

*Основне студије*

Медицински факултет Универзитета у Београду, 1983. - 1989. год., просјечна оцјена 9,43

*Послиједипломске студије*

Медицински факултет Универзитета у Београду

1997. год. "Клиничке и морфолошке карактеристике опортунистичких тумора код оболелих од синдрома стечене имунодефицијенције (АИДС-а)"

Ужа научна област: Онкологија

*Докторат*

Медицински факултет Универзитета у Београду

2009. год. "Утицај високо активне антиретровирусне терапије на обољења гастроинтестиналног тракта са синдромом стечене имунодефицијенције"

Ужа научна област: Инфективне болести

*Специјализација*

Специјалистички испит из Инфективних болести положио 1996. год. одличним успјехом.

*Досадашњи избори у наставна и научна звања*

У звање асистента за предмет Инфективне болести је изабран 1998. год., у звање доцента 2010. год., а у звање ванредног професора 2016. год.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	<b>Korać M, Milošević I, Marković M, Popović N, Ilić M, Marković A, Nikolić J, Jevtović Đ.</b> Clostridium difficile infection: a Serbian single-center experience. J Infect

	Dev Countr. 2015;19;9(2):136-40. (M23, IF 1.138)
2.	Popovic N, <b>Korac M</b> , Nesic Z, Milosevic B, Urosevic A, Jevtovic D, Pelemis M, Delic D, Prostran M, Milosevic I. Oral teicoplanin for successful treatment of severe refractory Clostridium difficile infection. J Infect Dev Countr. 2015; 29;9(10):1062-7. (M23, IF 1.138)
3.	Milošević I, <b>Korać M</b> , Stevanović G, Jevtović Dj, Milošević B, Jovanović M, Dulović O, Pavlović M. Nosocomial infections in the Intensive Care Unit, University Hospital for Infectious and Tropical Diseases, Belgrade, Serbia. Vojnosanit Pregl 2014; 71(2): 131–136. (M23, IF 0.292)
4.	Popovic N, Milosevic B, Urosevic A, Poluga J, Popovic N, Stevanovic G, Milosevic I, <b>Korac M</b> , Mitrovic N, Lavadinovic L, Nikolic J, Dulovic O. Clinical characteristics and functional outcome of patients with West Nile neuroinvasive disease in Serbia. J Neurol. 2014 ;261(6):1104-11. (M21, IF 3.377)
5.	Milosevic I, Delic D, Lazarevic I, Pavlovic IP, <b>Korac M</b> , Bojovic K, Jevtovic D. The significance of hepatitis B virus (HBV) genotypes for the disease and treatment outcome among patients with chronic hepatitis B in Serbia. J Clin Virol. 2013 ;58(1):54-8. (M22, IF 3.466)
6.	Pelemis M, Stevanovic G, Lavadinovic L, Matic S, Milosevic I, <b>Korac M</b> , Pelemis S. A rare case of Candida Parapsilosis endocarditis in a young healthy woman. J Cardiothorac Surg 2013;8:29. (M23, IF 1.018)
7.	Milosevic I, <b>Korac M</b> , Zerjav S, Urosevic A, Lavadinovic L, Milosevic B, Jevtovic Dj. Non-specific inflammatory parameters in patients with pandemic H1N1 influenza. Biomed Pharmacother 2013;67(3):218-20. (M23, IF 2.108)
8.	Jevtovic Dj, Salemovic D, Ranin J, Pesic-Pavlovic I, <b>Korac M</b> , Djurkovic-Djakovic O. The prognosis of patients with dissociated virological and immunological responses to HAART. Biomed Pharmacother 2010; 64: 692-696. (M22, IF 2.208)
9.	Ofori-Belić I, <b>Korać M</b> , Milošević B, Djurković-Djaković O, Dulović O, Dakić Z, Poluga J, Brmbolić B. Seasonality of trichinellosis in patients hospitalized in Belgrade, Serbia. Parasite 2010; 17: 199-204. (M22, IF 1.710)
10.	<b>Korac M</b> , Brmbolic B, Salemovic D, Ranin J, Stojisic Z, Jevtovic Dj, Nikolic J. Diagnostic esophago-gastro-duodenoscopy in patients with AIDS-associated upper gastrointestinal abnormalities. Hepato-Gastroenterology 2009; 56(96):1675-1678. (M23, IF 0.669)

11.	Milošević I, <b>Korać M</b> , Brmbolić B. Dijagnostika i terapija oboljenja jednjaka kod pacijenata sa sindromom stečene imunodeficijencije u Srbiji. Med Pregl 2010; 63(11-12): 779-783.
12.	<b>Korać M</b> , Milošević B, Lavadinović L, Janjić A, Brmbolić B. Diseminovana BCG infekcija kod bolesnika sa karcinomom mokraćne bešike. Med Pregl 2009;62 (11-12):563-566.
13.	Terzic D, Brmbolic B, Jevtovic Dj, Dupanovic B, <b>Korac M</b> , Salemovic D, Svirtlih N, Mugosa B, Boricic I, Terzic Z. Liver enlargement associated with oportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. J Gastrointestin Liver Dis 2008; 4:401-404.
14.	Tadic V, <b>Korac M</b> . Značaj leukocitoze kod bolesnika sa Clostridium difficile infekcijom. Medicinski podmladak. 2014; 65(1-2): 70-74.
15.	Opavski N, Nešić Z, Mazić N, <b>Korać M</b> . Clostridium difficile infekcija: šta se promenilo u poslednjih 10 godina. Medicinska istraživanja 2012; 46(1): 20-29.
16.	Dakić Z, Indić N, Milošević B, Poluga J, Kulušić Z, <b>Korać M</b> , Stajković N, Ofori-Belić I, Pavlović M. Epidemiologija i dijagnostika fascioloze ljudi. Veterinarski glasnik 2010; 64(1-2): 127-136.
17.	Delić D, Simonović J, Švirljih N, <b>Korać M</b> , Urošević A, Fabri M, Kostić V, Todorović Z. Epidemiološke karakteristike hepatitis C infekcije u Srbiji. Medicinska istraživanja 2008; 42 (2):37-43.

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

## ПОДАЦИ О КОМЕНТОРУ

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

### **Проф. др Јања Бојанић**

- рођена 12.08.1959. у Теслићу
- запослена у Институту за јавно здравство Републике Српске, тренутно на мјесту помоћника директора за медицинска питања
- дипломирала 1983. на Медицинском факултету у Бањој Луци
- специјалистички испит из Епидемиологије положила 1990. у Заводу за заштиту здравља Републике Хрватске
- на Медицинском факултету у Бањалуци 2001. одбранила магистраски рад “ Епидемиолошка студија болничких уринарних инфекција у хируршких болесника“
- 2007. одбранила докторску дисертацију „ Знање, ставови и пракса здравствених радника у односу на инфекције које се преносе путем крви
- од 1.1. 2008. до 12.4. 2013. обављала функцију Начелника Службе за епидемиологију Института за заштиту здравља Републике Српске
- на Катедри за епидемиологију Медицинског факултета у Бањој Луци 2008. изабрана за доцента, 2009. за шефа Катедре, 2013. за ванредног професора
- од 21.3. 2013. год до 7.9.2013. обављала функцију в.д. Директора Института за јавно здравство
- од 8.9.2013. на позицији помоћника директора за медицинска питања у ИЗЈЗ

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	<b>Bojanić J.</b> Nova dostignuća u razvoju vakcina. Scr Med, 2015: 46(2): 137-142.
2.	Roganović T, Kezić Z, <b>Bojanić J</b> , Mijović B, Jandrić Lj, Rodić Vukmir N. Epidemiological Characteristics of Meningitis Caused by Mumps virus during the epidemic In the Republic Of Srpska. Scr Med, 2015: 46(1): 37-42.
3.	Aćimović J, Jandrić Lj, Rodić Vukmir N, Stanić S, Bojanić LJ, Mijović B, <b>Bojanić J.</b> HIV i druge polno prenosive infekcije u populaciji muškaraca koji imaju seks sa

	muškarcima u Bosni i Hercegovini. Biomedicinska istraživanja 2015; 6(1): 37-45.
4.	Roganović T, Kezić Z, Roganović D, <b>Bojanić J</b> , Mijović B. Clinical and laboratory characteristics of mumps meningitis course of the epidemic in the Republic Srpska. MD-Medical Data 2015;7(2): 139-145.
5.	Rodić Vukmir N, <b>Bojanić J</b> , Stanić S, Mijović B, Aćimović J. Ishod liječenja tuberkuloze poređenjem direktno praćenog uzimanja terapije i samostalnog uzimanja terapije u Republici Srpskoj. MD-Medical Data 2014;6(4): 323-327.
6.	Mijović B, Janković S, <b>Bojanić J</b> , Rodić-Vukmir N. Prevalencija intrahospitalnih infekcija u istočnoj Hercegovini. Biomedicinska istraživanja 2013;4(1):6-12.
7.	<b>Bojanić J</b> , Marković-Denić LJ, Mijović B. Epidemiološke karakteristike bolničkih dijareja povezanih sa Clostridium difficile-om. Med Čas 2013; 47(2). doi:10.5937/mckg47-2500
8.	Mijović B, <b>Bojanić J</b> : Faktori rizika za nastanak bolničkih infekcija. MD-Medical Data 2012;4(4): 405-409 UDK : 616-089.166-022.1
9.	A Novo, J M Huebschen, C P Muller, M Tesanovic, <b>J Bojanic</b> . Ongoing rubella outbreak in Bosnia and Herzegovina, March-July 2009. Euro Surveillace, October 2009; Volume 14, Issue 39: pff-19343; pp 1-4.
10.	Janković S, <b>Bojanić J</b> , Aleksandra Jovic-Vranes, Jelena Marinkovic, Janko Janković. 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
11.	<b>Bojanić J</b> , 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.

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

#### IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

##### IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Значај *ELISA*, *Immunoblot* теста, хемокина *CXCL13* и *Real-time PCR* у дијагностици лајмске неуроборелиозе

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

##### IV.2 Предмет истраживања

Иако се раније сматрала ријетком и безазленом болести, лајмска болест је данас све чешћи проблем и у свијету и код нас и једна од најчешћих векторских болести у Европи. Узрочник болести се на човјека преноси убодом крпеља. За разлику од Америке, гдје је *Borrelia burgdorferi sensu stricto* узрочник болести, у Европи се као узрочници ове болести код људи наводе сљедеће врсте *Borrelia burgdorferi sensu lato* комплекса: *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia burgdorferi sensu stricto* и *Borrelia spielmanii*, ријетко *Borrelia bissettii* и *Borrelia lusitaniae* [1]. Процијењено је да просјечан годишњи број обољелих од лајмске болести у Европи износи око 85 000, а у Америци тај број досеже и 300 000 [1,2]. У Европи је највећа учесталост у земљама централне Европе (на примјер у Словенији 155/100000 становника) а најмања у Великој Британији (0,7/100 000) и Ирској (0,6/100 000) [1].

У 2016. години је пријављено 95 случајева лајмске болести у Републици Српској. Посматрањем кретања стопе морбидитета лајмске болести у петогодишњем периоду од 2012. до 2016. године запажен је извјестан пораст морбидитета у 2013. години у односу на 2012. годину, у 2014. години је регистрована иста стопа као 2013. године, у 2015. години инциденца се спушта на најнижу вриједност, а у 2016. години опет расте. Инциденца у 2012. години је била 8,4/100 000, у 2013. и 2014. години 10,1/100 000, у 2015. години 5,9/100 000, а у 2016. години 6,8/100 000 [3].

Пријављивање обољелих је обавезно, али недовољно у већини европских земаља, па је реална учесталост болести вјероватно и много већа [1].

Лајмска болест се клинички манифестује кроз три стадијума:

- први или рана локализована инфекција која се манифестује као кожна лезија (*erythema migrans*) на мјесту убода крпеља или као регионална лимфаденопатија

- други или рана дисеминована болест у току које могу бити захваћени нервни систем, кожа, зглобови и срце и који се јавља неколико седмица до неколико мјесеци (најчешће четири до шест седмица) након убода крпеља и траје до шест мјесеци
- трећи или касна перзистентна инфекција са касним манифестацијама на нервном систему, зглобовима и кожи које се јављају након неколико мјесеци или година [1,4, 5].

Симптоми варирају у својој тежини, могу се појављивати и нестајати, често их је тешко препознати јер имитирају многе друге болести, што може довести до непрепознавања болести и неадекватног лијечења, уз трајне посљедице.

Неуролошке манифестације су најчешће и најозбиљније манифестације дисеминоване лајмске болести и код нас и у Европи генерално, испољавају се и на централном и на периферном нервном систему.

Од неуролошких манифестација у другом стадијуму најчешће су: болни менингоградикулитис или *Garin-BujadouxBannwarth* синдром (GBBS), лимфоцитни менингитис, кранијални моно- и полинеуритис, а знатно рјеђе мијелитис, енцефалитис, мононеуритис мултиплекс, док у трећем стадијуму (који се може јавити без било каквих претходних манифестација болести и у многим случајевима код особа које се ни не сјећају убода крпеља) од неуролошких манифестација најчешће: хронични енцефаломијелитис, спастичка парепареза, атактички ход, благи ментални поремећаји, хронична аксонална полирадикулопатија [4,6].

У рутинској дијагностици лајмске болести највише се користе серолошки тестови који су препоручени од стране Центра за контролу и превенцију болести (Centers for disease control and prevention - *CDC*) и укључују двостепени дијагностички алгоритам, односно скрининг и потврдни тест у серуму [1,7]. Први корак је сензитивни скрининг *ELISA* (*enzyme-linked immunosorbent assay*) тест и уколико је он позитиван или неодређен, ради се потврдни имуноблот тест који је специфичнији [4,8]. Интерпретација серолошких тестова није једноставна, могући су и лажно негативни и лажно позитивни резултати [9,10]. У раној локализованој инфекцији резултати теста су углавном негативни. Успјешна антибиотска терапија *erythema migrans* узрокује смањење нивоа антигена и смањену продукцију антителија који се често не детектују [8]. Лажно позитивни и криво протумачени налази серолошких тестова су често узрок пацијентовог лутања од једног до

другог љекара [4]. Лажно позитивни резултати могу бити због укрштене реакције са *Treponema pallidum*, *Treponema pertenue*, другим борелијама и лептоспирама као и у току *EpsteinBarr* вирусне инфекције, *Parvovirus B19* инфекције, бактеријског ендокардитиса, инфекције са *Helicobacter pylori*, неких аутоимуних болести (реуматоидни артритис, системски еритемски лупус) и болести јетре (хепатитис Ц) [8]. Позитивна антитијела могу бити присутна и због клиничке или субклиничке инфекције у прошлости [11]. Мониторинг серумских антитијела након терапије се не препоручује изузев ако се не сумња на реинфекцију [8]. *Immunoblot* тест омогућава детекцију антитијела против појединачних антигена [4,8]. *Immunoblot* критеријуми препоручени од стране *CDC*-а који се користе у Америци (реакција на најмање два од три антигена за антитијела IgM класе, а за антитијела IgG класе реакција на најмање пет од 10 антигена) нису примјењљиви код пацијената у Европи, с обзиром на различите врсте борелије [8,11,12].

И поред бројних истраживања, и даље постоје многе недоумице везано за дијагностику лајмске неуроборелиозе. Данашња серолошка дијагностика не пружа сигурне податке, могући су и лажно позитивни и лажно негативни резултати. Анамнестички подаци, клиничка слика и ток болести, анализа цереброспиналне течности (ЦСТ) као и доступни серолошки тестови се међусобно надопуњују и не искључују.

Одређивање нивоа хемокина *CXCL13* у ЦСТ особа са сумњом на лајмску неуроборелиозу се сматра новим дијагностичким маркером [13,14,15]. *CXCL13* је члан *CXC* фамилије хемокина. Селективно привлачи В лимфоците и Т хелпер ћелије преко хемокинског рецептора *CXCR5*. *CXCL13* се ствара у току инфламације и у нелимфоидном ткиву, као што је централни нервни систем, гдје функционише тако што привлачи В ћелије. Нутönen и сарадници су показали да је *CXCL13* у ЦСТ одличан маркер у разликовању лајмске неуроборелиозе од вирусних инфекција централног нервног система (ЦНС) и других неуроинфламаторних стања, да тумачење резултата треба бити у складу са осталом дијагностиком као и да ниво *CXCL13* брзо опада након укључивања антибиотске терапије [16]. И Pietikäinen са сарадницима такође наглашава значај *CXCL13* као маркера лајмске неуроборелиозе налазећи да је он значајно виши код обољелих од лајмске неуроборелиозе у односу на здраве особе или особе са другом инфекцијом или инфламацијом ЦНС [13]. Кера и сарадници указују на значај одређивања концентрације хемокина *CXCL13* у дијагностици ране неуроборелиозе, која се манифестује као лимфоцитни менингитис, посебно у случају негативних специфичних антитијела на *Borrelia burgdorferi* у ЦСТ [17].

о чему и својим студијама са сарадницима говоре и други аутори [14,18,19,20,21] истичући и да је концентрација *CXCL13* у ЦСТ највиша на почетку болести [22].

PCR на лајмску борелиозу у ЦСТ има ниску сензитивност, највећа вјероватноћа детекције *DNA* је у раној фази лајмске неуроборелиозе у којој се још не могу детектовати специфична антитијела или код пацијената са имунодефицијенцијом о чему говори и Nunes са сарадницима који такође истичу и да се одређене врсте *Borrelia burgdorferi sensu lato* најчешће идентификују код особа са одређеним клиничким манифестацијама болести [23,24]. О томе говори и Vazovska и сарадници наводећи да је као узрочник лајмске неуроборелиозе најчешће идентификована *Borrelia garinii* [25]. Због малог броја борелија у цереброспиналној течности, бактеријског афинитета за мијелин и могуће деградације генетског материјала, негативан PCR не искључује инфекцију. Lebach и сарадници су детектовали *DNA Borrelia burgdorferi sensu lato* у седам од четрнаест (50%) пацијената са раном лајмском неуроборелиозом и у два од шеснаест (13%) пацијената са болести која траје дуже од двије седмице. Према *European Federation of Neurological Societies (EFNS)* презентованом од стране Mygland и сарадника, детекција борелије у ЦСТ је значајна само у дијагностици веома ране лајмске неуроборелиозе у првих шест седмица, када су специфична антитијела одсутна у серуму. Ornstein и сарадници су примијетили важну улогу плеоцитозе на резултат PCR у ЦСТ. У њиховом испитивању *Borrelia burgdorferi sensu lato DNA* је детектована у седам од тридесет и шест (19,4%) ЦСТ са високом плеоцитозом, док су негативни резултати били код свих са ниском плеоцитозом. Gooskens и сарадници су процијенили осјетљивост PCR у дијагностици лајмске неуроборелиозе на 50% и сматрају PCR као потврдни тест (позитивна предиктивна вриједност теста је виша од негативне, због ниске сензитивности). Према њиховом истраживању специфичност PCR у ЦСТ је висока (око 100%) са веома разноликом осјетљивости у различитим дијагностичким центрима унутар граница од 12 до 100% (просјек 38%) [26].

Нема доступних података о евентуалним досадашњим истраживањима лајмске неуроборелиозе код обољелих у Републици Српској, нити објављених микробиолошких или епидемиолошких података везаних за лајмску неуроборелиозу код нас. Окосницу дијагнозе још увијек чине клиничка слика болести и епидемиолошки податак о убоду крпеља уз помоћ серолошке дијагностике (*ELISA* и *Immunoblot* тест). Међутим, то није довољно, потребно је урадити комплекснију дијагностику која би укључивала PCR и

одређивање цитокина у ЦСТ, што би могло да утиче на рано откривање и правовремено лијечење лајмске неуроборелиозе.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

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

1. Veinović G, Vukanić Stojić Z, Stanković Antić J. Lajmska boreliozia: epidemiologija, klinička slika i terapija. Arh farm 2015; 65: 129-146.
2. Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. Expert Rev Anti Infect Ther 2014; 12(9): 1103–1135.
3. Јавна здравствена установа Институт за јавно здравство. Здравствено стање становништва Републике Српске у 2016. години. ЈЗУ Институт за јавно здравство, Република Српска.
4. Markisic MS, Markisic MS, Markisic SB, Pavlovic DM. Recidivant neuroborreliosis: Case report. Ser J Exp Clin Res 2012; 13(4): 151-156.
5. Remy MM, Schöbi N, Kottanattu L, Pfister S, Duppenhaler A, Suter-Riniker F. Cerebrospinal fluid CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis in children: a retrospective case-control study. Journal of Neuroinflammation 2017; 14:173.
6. Popovska B, Čanović P. Savremeni aspekti Lajmske bolesti. Med Čas (Krag) 2008; 42(8): 22-25.
7. Zhang L, Zhu X, Hou X, Geng Z, Chen H, Hao Q. Test of 259 serums from patients with arthritis or neurological symptoms confirmed existence of Lyme disease in Hainan province, China. Int J Clin Exp Med 2015; 8(6): 9531-9536.
8. Zajkowska JM. Antibody-based techniques for detection of Lyme disease: a challenging issue. Antibody Technology Journal 2014; 4: 33–44.
9. Leeflang MMG, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Bortel WV, Brandenburg AH, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2016; 16: 140.
10. Muller I, Freitag MH, Poggensee G, Scharnetzky E, Straube E, Schoerner Ch, et al. Evaluating Frequency, Diagnostic Quality, and Cost of Lyme Borreliosis Testing in Germany: A Retrospective Model Analysis. Clinical and Developmental Immunology 2012; 1-13.
11. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 49: 13-21.

12. Agüero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(3): 484-509.
13. Pietikäinen A, Maksimow M, Kauko T, Hurme S, Salmi M, Hytönen J. Cerebrospinal fluid cytokines in Lyme neuroborreliosis. *Journal of Neuroinflammation* 2016; 13:273.
14. Remy MM, Schöbi N, Kottanattu L, Pfister S, Duppenhaler A, Suter-Riniker F. Cerebrospinal fluid CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis in children: a retrospective case-control study. *Journal of Neuroinflammation* 2017; 14:173.
15. Yang J, Han X, Liu A, Bao F, Peng Y, Tao L, et al. Chemokine CXCL13 in Cerebrospinal Fluid Can Be Used as an Early Diagnostic Biomarker for Lyme Neuroborreliosis: A Meta-Analysis. *J Interferon Cytokine Res* 2017 Oct; 37(10):433-439.
16. Hytönen J, Kortela E, Waris M, Puustinen J, Salo J, Oksi J. CXCL13 and neopterin concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other diseases that cause neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation* 2014; 11:103.
17. Kępa L, Oczko-Grzesik B, Sobala-Szczygieł B, Boroń-Kaczmarska A. Chemokine CXCL13 concentration in cerebrospinal fluid in patients with neuroborreliosis--own observations. *Przegl Epidemiol* 2015; 69(4):705-10, 851-5.
18. Henningsson AJ, Gyllemark P, Lager M, Skogman BH, Tjernberg I. Evaluation of two assays for CXCL13 analysis in cerebrospinal fluid for laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *APMIS* 2016 Nov; 124(11): 985-990.doi: 10.1111/apm.12596. Epub 2016 Sep 20.
19. Pícha D, Moravcová L, Smíšková D. Diagnostic relevance of the chemokine CXCL13 and anti-C6 peptide antibodies in patients with neuroborreliosis. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2017 Summer; 66(2):80-85.
20. Skogman BH, Lager M, Henningsson AJ, Tjernberg I. The recomBead Borrelia antibody index, CXCL13 and total IgM index for laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(11): 2221-2229.
21. Gyllemark P, Forsberg P, Ernerudh J, Henningsson AJ. Intrathecal Th17- and B cell-associated cytokine and chemokine responses in relation to clinical outcome in Lyme neuroborreliosis: a large retrospective study *Journal of Neuroinflammation* 2017; 14:27.
22. Pícha D, Moravcová L, Smíšková D. Prospective study on the chemokine CXCL13 in neuroborreliosis and other aseptic neuroinfections. *J Neurol Sci* 2016 Sep 15; 368:214-20.
23. Mygland A, Ljøstada U, Fingerled V, Rupprechte T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *European*

Journal of Neurology 2010; 17: 8–16.

24. Nunes M, Parreira R, Carreira T, Inácio J, Vieira ML. Development and evaluation of a two-step multiplex TaqMan real-time PCR assay for detection/quantification of different genospecies of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Ticks Tick Borne Dis 2018 Feb; 9(2): 176-182.

25. Bazovska S, Durovska J, Derdakova M, Taragelova V, Pancak J, Zaborska M, Traubner P. The genospecies *B. burgdorferi* s.l., isolated from ticks and from neurological patients with suspected Lyme borreliosis. Neuro Endocrinol Lett 2011; 32(4):491-5.

26. Dunaf J, Moninszko A, Zajkowska J, Pancewicz S. The role of PCR in diagnostics of Lyme Borreliosis. Przegl Epidemiol 2013; 67:35-39.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.4 Циљеви истраживања

1. Утврдити карактеристике у клиничкој слици и стандардним хематолошким (комплетна крвна слика - еритроцити, хемоглобин, хематокрит, леукоцити са подврстама: неутрофили, еозинофили, базофили, моноцити, лимфоцити те тромбоцити) и биохемијским параметрима крви (гликемија, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, С- реактивни протеин) као и параметрима цитохемијске анализе цереброспиналне течности (број ћелија уз однос мононуклеара и полиморфонуклеара, протеинорахија, гликорахија) код испитаника са сумњом на ране и касне манифестације лајмске неуроборелиозе.

2. Анализирати резултате тестова двостепене серолошке дијагностике лајмске болести (*ELISA anti-Borrelia* IgM и IgG и потврдног *Immunoblot anti-Borrelia* теста IgM и IgG) код испитаника са сумњом на ране и касне манифестације лајмске неуроборелиозе.

3. Одредити *ELISA* концентрацију хемокина *CXCL13* у цереброспиналној течности код испитаника са сумњом на лајмску неуроборелиозу и његов значај у дијагностици лајмске неуроборелиозе.

4. Испитати осјетљивост *Real-time* реакције ланчаног умножавања (*Polymerase chain reaction* - PCR) у цереброспиналној течности код испитаника са сумњом на лајмску неуроборелиозу и њен значај у дијагностици лајмске неуроборелиозе.

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

1. Изостанак плеоцитозе у цереброспиналној течности је честа појава код испитаника са касним манифестацијама лајмске неуроборелиозе.
2. Иако веома значајна, двостепена серолошка дијагностика (*ELISA*, *Immunoblot*) није увијек поуздана у дијагностици ране лајмске неуроборелиозе.
3. Хемокин *CXCL13* у цереброспиналној течности је значајан маркер раних манифестација лајмске неуроборелиозе који такође треба тумачити са опрезом и у корелацији са другим методама у дијагностици лајмске неуроборелиозе.
4. Цереброспинална течност је добар биолошки материјал за детекцију *Borrelia burgdorferi* *Real-time PCR* методом у току раних неуролошких манифестација дисеминоване лајмске болести, док је у току касне перзистентне инфекције осјетљивост ове методе значајно мања.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

#### IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Лајмску болест изазива спирохета *Borrelia burgdorferi* која се сналази и преживљава у различитим околностима. Рана детекција и адекватно лијечење обољелих имају примарни значај. Уколико се болест не лијечи на вријеме, јављају се касне манифестације са захватањем више органа и система што води инвалидитету, отежава дијагностику уз значајно слабији ефекат спроведене терапије. Очекујемо да ће резултати нашег истраживања и кориштење додатних дијагностичких тестова побољшати дијагностику прије свега ране лајмске неуроборелиозе и олакшати диференцијалну дијагнозу у односу на друга обољења сличних карактеристика.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ

#### IV.7 План рада и временска динамика

Прва фаза

Из болничког протокола Клинике за инфективне болести УКЦРС идентификовати све испитанике који под сумњом на лајмску неуроборелиозу буду хоспитализовани у Клинику за инфективне болести УКЦ РС у периоду од 14. октобра 2017. године до 14. октобра 2019. године.

Друга фаза

Из рачунарског система УКЦ РС за све испитанике узети анамнестичке податке који се односе на пол, животну доб, занимање, мјесто становања, симптоме које има приликом

пријема у болницу, коморбидитете, претходни боравак у природи, увод крпеља или постојање *erythema migrans*, вријеме појаве симптома, претходни третман антибиотицима за лајмску болест као и податке о вриједностима комплетне крвне слике - еритроцити, хемоглобин, хематокрит, леукоцити са подврстама: неутрофили, еозинофили, базофили, моноцити, лимфоцити те тромбоцити ( $\times 10^9/l$ ), гликемије (mmol/l), аспарат аминотрансфераза (U/L), аланин аминотрансфераза (U/L), С- реактивног протеина (mg/dL) те свим испитаницима урадити и лумбалну пункцију и узети по два милилитра ЦСТ да би се урадила стандардна и додатна анализа. Стандардна дијагностика подразумијева да се један милилитар узорка ЦСТ пошаље у Завод за клиничку лабораторијску дијагностику УКЦ РС да се уради цитохемијска анализа ЦСТ - укупан број ћелијских елемената уз однос мононуклеара и полиморфонуклеара, протеинорахија и гликорација а други милилитар узорка ЦСТ се шаље у Завод за микробиологију УКЦ РС гдје ће се, због скупљања, узорак замрзнути на  $-80$  степени и из кога ће се одредити *ELISA Anti-Borrelia* IgM и IgG у ЦСТ. Испитаницима ће се узети и три милилитара крви из које ће се исти дан издвојити серум и замрзнути (због скупљања узорака) на  $-80$  степени и из кога ће се одредити *ELISA Anti-Borrelia* IgM и IgG антитијела у серуму те свим *ELISA* позитивним и неодређеним узорцима серума урадити и потврди *Immunoblot Anti-Borrelia* IgM и IgG тест у серуму. Додатна дијагностика подразумијева да се из истих узорака ЦСТ додатно одреди и *ELISA* концентрација хемокина *CXCL13* у ЦСТ те исти узорак ЦСТ на адекватан начин пошаље и у Ветеринарски институту Републике Српске „др Васо Бутозан“ Бањалука да се уради и *Real-time PCR* дијагностика ЦСТ.

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.8 Метод и узорак истраживања

Истраживање је проспективна дијагностичка студија коју ће чинити испитаници са сумњом на лајмску неуроборелиозу праћени у Универзитетском клиничком центру Републике Српске (УКЦ РС) у периоду од 14. октобра 2017. године до 14. октобра 2019. године и којима ће се узети основни анамнестички подаци (пол, животна доб, занимање, мјесто становања, симптоми које пацијент наводи приликом пријема у болницу, коморбидитети, подаци о претходном боравку у природи, подаци о уводу крпеља или постојању *erythema migrans*, вријеме појаве симптома, претходни третман антибиотицима за лајмску болест) те пратити стандардни хематолошки (комплетна крвна слика - еритроцити, хемоглобин, хематокрит, леукоцити са подврстама: неутрофили, еозинофили, базофили, моноцити, лимфоцити те тромбоцити) и биохемијских параметари крви

(гликемија, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, С- реактивни протеин); параметри цитохемијске анализе ЦСТ (укупан број ћелија уз однос мононуклеара и полиморфонуклеара, протеинорахија, гликорахија); тестови двостепене серолошке дијагностике лајмске болести у серуму (*ELISA anti-Borrelia* IgM и IgG и потврдни *Immunoblot anti-Borrelia* тест IgM и IgG) као и *ELISA anti-Borrelia* IgM и IgG у ЦСТ уз одређивање специфичног индекса антитијела (AI); концентрација хемокина *CXCL13* у ЦСТ; *Real-time* реакције ланчаног умножавања (*Polymerase chain reaction - PCR*) у ЦСТ са циљем испитивања крајњег исхода односно дијагнозе болести.

Очекивани број испитаника са раним (болни менингоградикулитис, лимфоцитни менингитис, крајнијални моно- и полинеуритис, рјеђе мијелитис, енцефалитис, мононеуритис мултиплекс) и касним (хронични енцефаломијелитис, спастична парализа, атактички ход, благи ментални поремећаји, хронична аксонална полинеуропатија) неуролошким манифестацијама лајмске болести је око 70.

За учествовање у истраживању биће кориштени критеријуми за укључивање, критеријуми за неукључивање у истраживање као и критеријуми за искључивање из истраживања.

Критеријуми за укључивање у истраживање:

- потписан информисани пристанак
- присуство неуролошких симптома који би могли одговарати клиничкој слици лајмске неуроборелиозе
- урађена стандардна дијагностика: лумбална пункција и цитохемијска анализа ЦСТ (укупан број ћелија уз однос мононуклеара и полиморфонуклеара, протеинорахија, гликорахија)
- урађени потребни дијагностички тестови (уобичајени: *ELISA anti-Borrelia* IgM и IgG у серуму и ЦСТ уз одређивање AI, *Immunoblot anti-Borrelia* тест IgM и IgG у серуму као и додатни: одређивање нивоа хемокина *CXCL13* и *Real-time PCR* у ЦСТ)
- комплетна остала медицинска документација: анамнестички подаци (пол, животна доб, занимање, мјесто становања, симптоми које пацијент наводи приликом пријема у болницу, коморбидитети, подаци о претходном боравку у природи, подаци о убоду крпеља или постојању *erythema migrans*, вријеме појаве симптома, претходни третман антибиотцима за лајмску болест), урађени стандардни хематолошки (комплетна крвна слика - еритроцити, хемоглобин, хематокрит, леукоцити са подврстама: неутрофили,

еозинофили, базофили, моноцити, лимфоцити те тромбоцити) и биохемијских параметари крви (гликемија, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, С- реактивни протеин).

Критеријуми за неукључивање у истраживање:

- примјена антибиотске терапије прије лумбалне пункције
- постављена дијагноза другог неуролошког обољења
- податак о трансфузији крви.

Критеријуми за искључивање из истраживања:

- одбијање пацијента да да сагласнот за учествовање у истраживању
- повлачење пацијента из истраживања.

Испитаници ће се идентификовати на основу болничког протокола Клинике зас ифективне болести УКЦ РС и за све њих ће се из рачунарског система УКЦ РС узети детаљни анамнестички подаци са посебним освртом на: пол, животну доб, занимање, мјесто становања, симптоме које пацијент наводи приликом пријема у болницу, коморбидитете, податке о претходном боравку у природи, податке о убуду крпеља или постојању *erythema migrans*, вријеме појаве симптома, претходни третман антибиотицима за лајмску болест као и податке о вриједностима основних лабораторијских анализа крви: комплетна крвна слика - еритроцити, хемоглобин, хематокрит, леукоцити са подврстама: неутрофили, еозинофили, базофили, моноцити, лимфоцити те тромбоцити ( $\times 10^9/l$ ), гликемија (mmol/l), аспартат аминотрансфераза (U/L), аланин аминотрансфераза (U/L), С- реактивни протеин (mg/dL).

Свим испитаницима ће се, такође, одмах по пријему у УКЦ РС у оквиру стандардне обраде урадити и лумбална пункција и узорци ЦСТ послати у Завод за клиничку лабораторијску дијагностику УКЦ РС да се уради стандардна цитохемијска анализа- број леукоцита уз однос мононуклеара и полиморфонуклеара, протеинорахија (протеини у цереброспиналној течности), гликорација (глукоза у цереброспиналној течности). Нормалан број леукоцита у ЦСТ је  $\leq 5 \text{ mm}^3$ , протеинорахија 0,15-0,45 g/L, гликорација 1/2 до 2/3 од гликемије. За потребе овог истраживања резултати ће се интерпретирати у складу са вриједностима наведених претрага: леукоцити у ЦСТ- нормалан број  $\leq 5 \text{ mm}^3$ ,

благо повишени 5-100 mm<sup>3</sup>, умјерено повишени 100 – 1000 mm<sup>3</sup>, изразито повишени >1000 mm<sup>3</sup>; протеинорахија – нормална < 0,45 g/L, повишена >0,45 g/L; гликорахија (mmol/L) – нормална ½ -2/3 гликемије (нивоа глукозе у крви), снижена < ½ гликемије.

Испитаницима ће се из узорака серума и ЦСТ добијене при наведеној лумбалној пункцији урадити и:

- у Заводу за микробиологију УКЦ РС *ELISA Anti-Borrelia* IgM и IgG у серуму и *ELISA Anti-Borrelia* IgM и IgG у ЦСТ уз одређивање AI и резултати ће бити интерпретирани према сљедећим препорукама: концентрација IgM и IgG антителијела изнад 22 RU/ml (релативних јединица по милилитру) се сматра позитивном, концентрација од 16 до 22 RU/ml као неодређен, а концентрација испод 16 RU/ml као негативна., а вриједност AI 0,3 и већа као потврда интратекаралне производње антителијела на борелију.

- у Заводу за микробиологију УКЦ РС *Immunoblot Anti-Borrelia* IgM и IgG потврдни тест у серуму за све испитанике којима наведени *ELISA Anti-Borrelia* IgM и IgG тест у серуму и/или ЦСТ буде позитиван или неодређен у IgM и/или IgG класи и на тај начин провјерити:

- у коликом проценту су *ELISA* неодређени или позитивни *Anti-Borrelia* IgM и IgG узорци серума и/или ЦСТ потврђени *Immunoblot Anti-Borrelia* IgM и IgG потврдним тестом у серуму

- да ли је одређени титар *ELISA Anti-Borrelia* IgG повезан са позитивним налазом *Immunoblot* теста

- да ли у *Immunoblot* потврдном тесту позитивна антителијела на појединачне специфичне антигене *Borrelia burgdorferi* корелирају са појединим клиничким манифестацијама неуроборелиозе што, према нашим сазнањима, до сада још није испитивано.

- у Заводу за микробиологију УКЦ РС *ELISA* концентрација хемокина *CXCL13* у ЦСТ. Према упутама произвођача: нормалне вриједности концентрације хемокина *CXCL13* у ЦСТ су < 20pg/ml, граничне вриједности од ≥20 до <30pg/ml, повишене од ≥30 до <100pg/ml а изразито повишене >100pg/ml). За сваког испитаника ће се поредити концентрација хемокина *CXCL13* у ЦСТ са:

- бројем леукоцита (без леукоцита, благо повишени 5-100 mm<sup>3</sup>, умјерено повишени 100 – 1000 mm<sup>3</sup>, изразито повишени >1000 mm<sup>3</sup>) у циљу процјене утицаја броја леукоцита на ниво концентрације хемокина *CXCL13* у ЦСТ

- дужином трајања (до шест мјесеци, преко шест мјесеци) неуролошких симптома да би се упоредио ниво концентрације хемокина *CXCL13* у ЦСТ код испитаника у раној и у касној фази лајмске неуроборелиозе
  - резултатима тестова двостепене серолошке дијагностике лајмске болести (*ELISA anti-Borrelia* IgM и IgG и потврдни *Immunoblot anti-Borrelia* тест IgM и IgG) да би се процијенио значај концентрације хемокина *CXCL13* у откривању обољелих од лајмске неуроборелиозе у најранијој фази болести док још *ELISA anti-Borrelia* IgM и IgG нису постали позитивни.
- у *Ветеринарском институту Републике Српске „др Васо Бутозан“ Бања Лука Real-time* реакцију ланчаног умножавања (*Polymerase chain reaction - PCR*) у ЦСТ. За сваког испитаника провјерити да ли:
- број леукоцита (без леукоцита, благо повишени 5-100 mm<sup>3</sup>, умјерено повишени 100 – 1000 mm<sup>3</sup>, изразито повишени >1000 mm<sup>3</sup>) и
  - дужина трајања (до шест мјесеци, преко шест мјесеци) неуролошких симптома утичу на позитивност *PCR* у ЦСТ.

Статистички ћемо поредити резултате свих учињених дијагностичких тестова (вриједности броја ћелија, протеинорахије и гликорахије у ЦСТ, *ELISA Anti-Borrelia* IgM и IgG у серуму, *ELISA Anti-Borrelia* IgM и IgG у ЦСТ, *Immunoblot Anti-Borrelia* IgM и IgG потврдни тест у серуму, *ELISA* концентрацију хемокина *CXCL13* у ЦСТ, *Real-time PCR* у ЦСТ) и утврдити степен њихове повезаности и допринос у дијагностици лајмске неуроборелиозе.

Сви наведени тестови ће се радити и интерпретирани према препорукама произвођача.

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

У Заводу за клиничку лабораторијску дијагностику УКЦ РС ће се радити стандардна цитохемијска анализа цереброспиналне течности (број ћелија уз однос мононуклеара и полиморфонуклеара, протеинорахија, гликорахија).

У Заводу за клиничку микробиологију УКЦ РС ће се, у Лабораторији за серологију, имунологију и молекуларну дијагностику и на апарату Euroimmun Analyzer I – 2P радити *ELISA Anti-Borrelia* IgM и IgG у серуму и *ELISA Anti-Borrelia* IgM и IgG у

цереброспиналној течности, *Immunoblot Anti-Borrelia* IgM и IgG у серуму, *ELISA* концентрација хемокина *CXCL13* у цереброспиналној течности.

У Ветеринарском институту Републике Српске „др Васо Бутозан“ Бањалука ће се радити *Real-time* реакција ланчаног умножавања (*Polymerase chain reaction - PCR*) у цереброспиналној течности.

Услови за експериментални рад су одговарајући?     ДА                     НЕ

#### IV.10    Методе обраде података

Квалитативни подаци ће бити приказани кроз број појава и процентуалну заступљеност.

За приказ квантитативних података биће кориштени показатељи дескриптивне статистике (аритметичка средина  $\pm$  стандардна девијација, медијана и интерквартилни интервал, те екстремне вриједности).

За упоређивање разлика у учесталости посматраних обиљежја према различитим показатељима користиће се  $\chi^2$  тест контингенције.

Нормалност расподеле код посматраних обиљежја биће тестирана *Kolmogorov-Smirnov*-им тестом нормалности.

За упоређивање средњих вриједности обиљежја према различитим групама користиће се *Student*-ов *t* тест за два независна узорка и/или *ANOVA* тест за више независних узорака (ако посматрана обиљежја имају нормалну расподелу), те непараметарски *Mann-Whitney U* тест за два независна узорка и/или непараметарски *Kruskal-Wallis H* тест за више независних узорака (ако посматрана обиљежја немају нормалну расподелу).

Код кориштења *Student*-овог *t* теста за независне узорке, значајност разлике у варијансама посматраних обиљежја тестирана је *F* тестом.

За утврђивање степена повезаности (корелације) посматраних обиљежја користиће се *Pearson*-ова параметарска или *Spearman*-ова непараметарска корелација (у зависности од нормалности посматраних обиљежја).

Као статистички значајне узимаће се вриједности у којима је  $p < 0,05$ .

За статистичку анализу, те табеларне и графичке приказе резултата користиће се следећи *software*:

*IBM SPSS Statistics 21.0*; *MS Office Word 2010* и *MS Office Excel 2010*.

Сви резултати ће бити представљени табеларним приказом и графички (различити пита, стубичасти и *box-plot* графикони).

Предложене методе су одговарајуће?     ДА                     НЕ

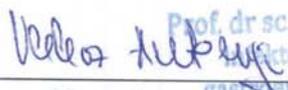
## V ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	<u>ДА</u>	НЕ
Тема је подобна	<u>ДА</u>	НЕ

Образложење (до 500 карактера): Кандидат мр сц. мед. Татјана Рогановић испуњава све услове потребне за одобрење теме за израду докторске тезе у складу са прописима. Предложена тема „Значај *ELISA*, *Immunoblot* теста, хемокина *CXCL13* и *Real-time PCR* у дијагностици лајмске неуроборелиозе“ је актуелна, недовољно истражена и занимљива са научног и стручног аспекта.

Чланови Комисије упућују позитивну осјену Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци са приједлогом да се тема прихвати и одобри даља израда докторске дисертације.

Датум: 28.12.2018. године

  
Prof. dr sc. Antonija Verhaz  
infektolog, subspec.  
gastroenterohepatolog

Предсједник комисије

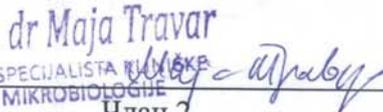
Проф. др сц Антонија Верхаз

Ужа научна област Инфектологија,  
Медицински факултет Универзитета у Бањој  
Луци

Члан 1

Проф. др сц Милош Кораћ

Ужа научна област Инфектологија,  
Медицински факултет Универзитета у  
Београду

  
Doc. dr Maja Travar

SUPESPECIALISTA U OBLASTI  
MIKROBIOLOGIJE

Члан 2

Доц. др сц Маја Травар

Ужа научна област Медицинска  
микробиологија, Медицински факултет  
Универзитета у Бањој Луци