

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО: 23.01.18			
Оргјел	Број	Прилог	Вредност
05	617/2-2		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број 5-13-160/11 од 8.11.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Јарослава Бојовић, под називом:

„Поређење ефикасности два протокола лечења постуретритисног реактивног артритиса“

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

1. **Проф. др Александра Томић Лучић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник.
2. **Проф. др Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан ;
3. **Проф. др Наташа Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Биохемија, члан;
4. **Проф. др Марко Фолић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан;
5. **Доц. др Дејана Ружић - Зечевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан.

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

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **Јарослав Бојовић**, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Јарослав Бојовић, специјалиста интерне медицине, субспецијалиста реуматологије, рођен 10.06. 1966 год. у Г. Милановцу, где је завршио основну и средњу школу са одличним успехом.

Медицински факултет у Београду је уписао 1986, завршио 1992. год. са просечном оценом 8,16 и стекао назив доктора медицине. Од 1994. до 1999. налазио се на дужности Начелника гарнизонске амбуланте у Г. Милановцу.

Специјализацију интерне медицине завршио 2003. године на ВМА са одличним успехом. Ужу специјализацију из области реуматологије завршио 2016. године на Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду са одличним успехом. Докторске академске студије уписао 2011. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер интерна медицина – реуматологија и положио све испите предвиђене планом и програмом. У периоду од 2003. до 2010. године обављао дужност одељенског лекара на Клиници за реуматологију ВМА. Од 2010. год. обавља дужност Начелника кабинета за реуматологију ВМА.

Аутор и коаутор више радова објављених у домаћим и светским часописима.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Поређење ефикасности два протокола лечења постуретритисног реактивног артритиса“

Предмет: Упоредна анализа ефикасности два терапијска протокола код оболелих од хроничног рецидивирајућег постуретритисног реактивног артритиса.

Хипотеза: Терапија синовијектомијом и азитромицином је ефикаснија у односу на терапију синовијектомијом и тројном антибиотском терапијом у лечењу хроничног рецидивирајућег постуретритисног реактивног артритиса.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидату је објављен рад *in extenso* у часопису категорије M51 који се објављује на једном од водећих светских језика, у којем је кандидат први аутор:

Ј. Бојовић, Љ. Павлица, Reiter's Syndrome Disease of Young Men - Analysis of 312 Patients, Med Pregled 2014; 67(7-8), 222-30 **M51**

2.Јарослав Бојовић, Љиљана Павлица, Progresivni tok hipofosfatemijske osteomalacije praćene u periodu od 25 godina, Med Pregl 2010; LXIII (5-6): 419-22 **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Реактивни артритис (РеА) је инфламаторно обољење зглобова, које се испољава једну до четири недеље после акутне урогениталне или ентероколитисне инфекције. Уколико су присутне и екстраартикуларне манифестације (офталмолошке и/или мукокутане) онда се ради о комплетном облику болести. Припада групи спондилоартритиса. Синоним за ово обољење је Рајтеров синдром (РС). За етиологију и патогенезу РеА одговорни су: инфективни агенси, генетска предиспозиција и имунски механизми. Сматра се да је хламидија (*Chlamydia trachomatis*-СТ) главни „покретач“ урогениталног облика Рајтеровог синдрома, ређе уреаплазма (*Ureaplasma urealyticum*-UU) и микоплазма (*Mycoplasma hominis*-МН). Постуретритисни реактивни артритис, се јавља претежно код младих HLA-B27 позитивних мушкараца, од једне до четири недеља након генитоуринарне инфекције. Асиметрични артритис се развија углавном на доњим удовима као олиго или моноартритис, са просечним трајањем од 3 до 6 месеци. Код 20% до 80% болесника се развија хронично - рецидивски ток болести, са трајањем симптома преко 12 месеци.

Према савременим схватањима РеА је последица интеракције инфективног агенса са једне и имуногенетских својстава домаћина са друге стране. Хламидија или њени партикули откривени су у синовији електронском микроскопијом директно, имуноцитохемијски и имунохистолошки, а ланчаном реакцијом полимеризације и техником хибридизације детектоване су и њене нуклеинске киселине (ДНК, РНК). Изгледа да је инфективни агенс присутан у зглобу у латентној форми и да у одређеном тренутку може да изазове болест. Једно од објашњења је да хламидија и гениталне микоплазме опстају у синовији у перзистентном активном метаболичком стању, што наводи на закључак да би перзистентни облици хламидија и гениталних микоплазми могли бити осетљиви на антимикуробне лекове.

Резултати неких студија потврђују да постоји повољан терапијски ефекат антибиотске терапије нарочито код хламидија - индукованог РеА и да би овакав приступ био још ефикаснији код рано дијагностикованог обољења. Показало се да неколико месеци антибиотске терапије може скратити период до постизања ремисије, али и да ефикасно може деловати у погледу прогнозе и спречавања рецидива артритиса. У студији код болесника са хроничним током РеА деветомесечно лечење комбинацијом доксициклина и рифампицина показало је бољи ефекат у односу на монотерапију доксициклином. Антибиотска терапија азитромицина и рифампицина као и доксициклина и рифампицина код хроничног хламидијама индукованог РеА била је ефикаснија у односу на плацебо. Неколико студија је истакло да продужена антибиотска монотерапија није ефикасна у смислу ерадикације узрочника, али да долази до клиничке ремисије.

Постоје назнаке да патолошки процеси у склопу хроничног постуретритисног реактивног артритиса могу бити модификовани удруженом хирушком (синовијектомија) и антибиотском терапијом.

До сада је објављен мали број радова који се бавио поређењем нивоа ефикасности између моно или комбиноване (истовремена или наизменична примена више антибиотика) антибиотске терапије тако да нема валидних препорука за избор антибиотске терапије у односу на етиолошког узрочника. Претпоставка је да набујала синовија оболелог зглоба представља резервоар бактерија и њихових партикула, што због велике концентрације узрочника инфекције умањује ефикасност антибиотика. Хирушко уклањање синовије у комбинацији са антибиотцима, намеће се као терапија избора која може значајно допринети ерадикацији узрочника инфекције и променити клинички ток и исход реактивног артритиса.

2.5. Значај и циљ истраживања

Ово би била прва студија код нас која ће се бавити поређењем ефикасности удружене хирушке терапије и два различита антибиотска протокола у односу на претходно идентификовани инфективни агенс.

На основу добијених резултата биће могуће утврдити ефикаснији антибиотски протокол у односу на узрочнике инфекције.

Очекујемо да ће наши резултати допринети расветљавању патогенезе реактивног артритиса и подупрети тврдње неких аутора да је реактивни артритис и инфекцијске природе.

Хирушко уклањање синовије у комбинацији са антибиотицима наметнуће се као терапија избора која може значајно допринети ерадикацији узрочника инфекције и променити клинички ток и исход хроничног рецидивантног реактивног артритиса.

Циљ студије

Основни циљ истраживања је упоредна анализа ефикасности два терапијска протокола код оболелих од хроничног рецидивирајућег постуретритисног реактивног артритиса.

Сагласно општем циљу постављени су следећи задаци:

1. Код болесника са рецидивирајућим обликом реактивног артритиса треба извршити детекцију бактерија окидача: Хламидије трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) и гениталних микоплазми (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*) на улазном месту (уретрални брис, цервикални брис или експримат простате), у синовији, синовијској течности и крви.
2. Спровести комбиновану терапију која подразумева синовијектомију и два различита терапијска протокола антибиотицима.
3. Проценити исход артритиса у свакој групи, после завршених терапијских протокола на основу следећих параметара:
 - процене болесника о јачини бола према визуелно аналогној скали
 - глобалне процене активности болести од стране болесника и лекара
 - лабораторијских параметара запаљења (Se, CRP).
 - утврђивањем броја отечених и болно осетљивих зглобова физикалним прегледом од стране лекара користећи критеријум joint count (критеријум Америчког колеџа за реуматологију).
4. Извршити поређење ефикасности два примењена терапијска протокола у односу на постигнуту клиничку ремисију болести, која се се дефинише као одсуство отечених и болних зглобова уз налаз нормалних параметара инфламације.
5. Проценити ефикасност та два протокола у односу на идентификовани инфективни агенс.
6. Проценити безбедности терапије после месец дана и на крају терапије на основу следећих параметара: комплетна крвна слика, калијум, натријум, хлориди, уреа, креатинин, глукоза, аспартат и аланин аминотрансферазе, гама глутамил транспептидаза, укупни билирубин и алкална фосфатаза.
7. На основу добијених резултата формулисати препоруку о избору терапијског протокола у односу на инфективни агенс.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Подаци из литературе показују да је примена дугорочне антибиотске терапије код пацијената оболелих од постуретритисног РеА контраверзна. Док једна група научника наводи напредак у лечењу артритиса изазваних хламидијама други извештавају о малом или никаквом помаку у лечењу. Резултати неких студија потврђују да постоји повољан терапијски ефекат антибиотске терапије нарочито код хламидија - индукованог РеА. У студији код болесника са хроничним током РеА деветомесечно лечење комбинацијом доксициклина и рифампицина показало је бољи ефекат у односу на монотерапију доксициклином. Антибиотска терапија азитромицина и рифампицина као и доксициклина и рифампицина код хроничног хламидијама индукованог РеА била је ефикаснија у односу на плацебо. Неколико студија је истакло да продужена антибиотска монотерапија није ефикасна у смислу ерадикације узрочника, али долази до клиничке ремисије. Код одређеног броја случајева ове разлике се могу приписати неправилном одабиру антибиотика, дужини лечења као и погрешно примењеној концентрацију лека која је ефикасна у ерадикацији бактерија у синовији и синовијској течности. Стандардне концентрације лека које су ефикасне *in vitro*, у инфицираним ћелијама чешће доводе до перзистентног стања него уклањања микроорганизама. Сем тога набујала синовија оболелог зглоба представља резервоар бактерија и њихових партикула, што због велике концентрације узрочника инфекције умањује ефикасност антибиотика. Хирушко уклањање синовије у комбинацији са антибиотцима, намеће се као терапија избора која може значајно допринети ерадикацији узрочника инфекције и променити клинички ток и исход реактивног артритиса.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Испитивање је дизајнирано као проспективна отворена клиничка студија.

За спровођење ове студије добијено је одобрење Етичког комитета Војномедицинске академије у Београду.

2.7.2. Популација која се истражује:

Проспективна студија ће обухватити 50 болесника оба пола са хроничним рецидивирајућим постуретритисним реактивним артритисом, животне доби од 20 до 60 година који ће бити лечени у Клиници за реуматологију ВМА. Сви болесници треба да дају свој пристанак у писаној форми, уз одобрење Етичког комитета Војномедицинске академије.

2.7.3. Узорковање

Болесници, ће бити насумично распоређени (1:1) у 1 од 2 терапијске групе; групе су стратификоване према старосној доби (<40 година или ≥40 година) и трајању болести (1–3 године или >3 године) како би се постигла што је више могућа хомогеност између група. Свака група ће бити себи контрола у односу на почетак лечења.

У студију ће бити укључени болесници који испуњавају следећа два критеријума (укључујући критеријуми):

1. активни синовитис у једном или више зглобова у току хроничног рецидивирајућег реактивног артритиса. Под хроничним рецидивирајућим током болести подразумевамо болест која траје дуже од годину дана уз рецидиве артритиса различитог трајања у односу на први атак.

2. позитиван налаз на бактерију „окидача инфекције“ у најмање једном од анализираних узорака.

Искључујући критеријуми:

У студију неће бити укључени болесници са :

1. активном инфективном болешћу
2. псоријазом
3. ентероколитисним обликом реактивног артритиса
4. позитивном личном анамнезом у погледу анкилозирајућег спондилитиса и запаљенских болести дебелог црева (IBD)
5. болесници који су из било ког разлога примали антибиотску терапију две недеље пре почетка студије
6. уколико су алергични на неки од антибиотика који би био коришћен у току лечења
7. малигном болешћу
8. психијатријски болесници

Прва група болесника ће након синовиектомије примати азитромицин у дози од 500 mg дневно током пет дана, потом два пута недељно (на 72 сата) током наредних 85 дана (90 дана терапије азитромицином).

Друга група болесника ће након синовиектомије примати наизменично комбиновану четворомесечну антибиотску терапију на следећи начин: првих десет дана ципрофлоксацин у дози од 1g дневно (2x500 mg), других десет дана доксициклин таблете у дози од 200 mg (2x100mg) дневно и након тога десет дана макролидни антибиотик еритромицин у дози од 1g дневно (2x500 mg). Након првог месеца сваки од наведених антибиотика биће даван првих десет дана у месецу наредна три месеца (ципрофлоксацин од тридесет првог до четрдесетог дана, тетрациклин од шездесетог до седамдесетог дана и еритромицин од деведесет првог до стотог дана од почетка примене антибиотске терапије).

Обе групе болесника добијаће нестероидни антиинфламаторни лек током првих 20 дана, а после тога по потреби код бола. Сексуални партнери испитаника биће третираны азитромицином у једној дози од 1g. Биће предлагано коришћење заштите током шест месеци. (Табела 1).

Tabela 1. Терапијски протокол студије

дани студије:	1. дан	5.	6.	8.	10.	20.	30.	60.	90.	100.дан
- обе групе	синовијектомија									
1. група	Азитромицин 500 мг/дан	1. - 5. дана	+						89.д	
	потом од 8. дан до 90. дана на 72 сата (два пута недељно).									
- 2. група	Ципрофлоксацин 500 мг 2x1	1.- 10. дан	терапије							
	Дохициклин 100 мг 2x1	11.- 20. дан								
	Еритромицин 500мг	21.- 30. дан								
	Ципрофлоксацин 500 мг 2x1	31. - 40. дан								
	Дохициклин 100 мг 2x1	61.- 70. дан								
	Еритромицин 500 мг 2x1	91. – 100. дан								
обе групе :	НСАИЛ		1. – 20. дана студије потом по потреби							

Сви подаци добијени од испитаница током извођења студије ће се користити само у научне сврхе и неће бити дате на увид и/или коришћење другима у циљу поштовања приватности испитаника.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

На почетку студије код свих болесника биће обављени комплетни клинички дијагностички тестови: физикални преглед, лабораторијске анализе крви, урина, уретралног и цервикалног бриса, секрета простате, синовијалне течности, артроскопска синовијектомија са биопсијом синовије колена.(Табела 2.)

Детекција и идентификација бактерија радиће се ланчаном реакцијом полимеразе (PCR) и микробиолошким методама у узорцима синовије, синовијске течности и периферној крви, као и из брисева са улазних места инфекције. Након синовијектомије код пацијената са позитивним налазом на бактерију „окидача инфекције“ у најмање једном од анализираних узорака биће уведена терапије антибиотицима и даље праћење обављаће се амбулантно према утврђеном протоколу.

Први контролни преглед биће заказан после месец дана. Он ће укључити физикални преглед и лабораторијске анализе крви. Сви иницијални прегледи (сем артроскопије), биће поново обављени у првој седмици након завршетка терапије.

Лабораторијско испитивање обухватиће:

1. стандардно биохемијско испитивање крви пре и после терапије
2. имуногенетско испитивање – одређивање HLA B27 антигена
3. Детекција бактерија и њима сличних структура
 - a) микробиолошком изолацијом
 - b) ланчаном реакцијом полимеразе (PCR)

У процену ефикасности терапије биће укључени лекар и болесник.

Процена болесника укључује: процену јачине бола према визуелно аналогној скали од 10 cm (VAS) и глобалну процену активности болести на основу Упитника за процену здравственог стања (Health Assessment Questionnaire - HAQ).

Процена лекара укључује:

- број отечених и болно осетљивих зглобова, користећи критеријум модификовани joint count (критеријум Америчког колеџа за реуматологију), који укључује 76 отечена и 78 болно осетљива зглоба (како би укључили и два сакроилијачна зглоба). Број отечених зглобова (SJC) и број болно осетљивих зглобова (TJC), биће бележени током свих контролних прегледа. Овај број отечених зглобова од 76 укључује и дактилитис (кобасичаст прст). Било који испитаник са дактилитисом биће додаван укупном броју отечених зглобова као један отечен зглоба (1 отечен прст биће збрајан као један отечени зглоб).
- Процену отечених и на притисак (палпаторно) болних зглобова радиће независан, посебно обучен клинички лекар „бројач зглобова“, користећи скалу бола од 0 до 3 (0-без бола, 1-осетљивост, 2 - умерен бол, 3- јака бол уз трзај зглоба). Оток зглоба се бодује се као: 0 (нема отока), 1 (благо), 2 (оток унутар нормалних контура зглоба), или 3 (значајан оток, изван заједничких контура зглоба).
- глобалну процену активности болести помоћу 10 cm VAS скале на почетку и крају студије,
- терапијски период потребан за постизање ремисије артритиса.

(Могуће вредности коришћеног VAS биће у распону од 0 - нема бола или најмања активност болести до 10 - бол најјачег интензитета или највећа активност болести).

Примарни параметри ефикасности су:

1. број отечених зглобова на основу процене лекара
2. број болно осетљивих зглобова на основу процене лекара
3. јачине бола према VAS скали на основу процене болесника
4. глобална процена активности болести од стране лекара
5. време протекло од почетка терапије (терапијски период) до ремисије артритиса

Секундарни параметри ефикасности су: глобална процена активности болести од стране болесника - резултати добијени на основу Упитника за процену здравственог стања (HAQ), маркери акутне фазе упале (Se, CRP), процена смањења броја позитивних бактериолошких налаза код пацијената након терапије.

Параметри за процену безбедности терапије биће: комплетна крвна слика, калијум, натријум, хлориди, уреа, креатинин, глукоза, аспартат и аланин аминотрансферазе, гама глутамил транспептидаза, укупни билирубин и алкална фосфатаза.

Tabela 2. Тестови и медицински поступци у току студије

време прегледа	СК.	лабор. анализе биохемијске, микробиолошке	ХЛА-Б27	БОЗ	ББЗ	ГПАОЛ	HAQ-DI skor	ГПАОБ	ЈББ	ПБН	PCRs	PCRk	ТПР	Б
- Почетак студије :	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- 30. дан након синовијектомије и започињања АБ терапије	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- 1-7 дана након завршетка АБ (антибиотске) терапије	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

СК- синовијектомија, HAQ-DI - Индекс инвалидности; БОЗ – број отечених зглобова, ББЗ – број болних зглобова, ГПАОЛ- лекарска глобална процена активности обољења, ГПАОБ - глобална процена активности обољења болесника, ЈББ јачине бола према VAS скали на основу процене болесника; ПБН – број позитивних бактериолошких налаза PCRs- PCR синовије и синовијске течности, PCRk-PCR из крви, ТПР-терапијски период до ремисије;Б-безбедност терапије

Независне варијабле: синовијектомија и планирана антибиотска терапија.

Зависне варијабле: јачине бола и глобална процена активности болести према визуелно аналогној скали од 10 cm (VAS) од стране болесника и лекара, број отечених и болно осетљивих зглобова, број позитивних бактериолошких налаза код пацијената Se, CRP, биохемијске анализе (након терапије), терапијски период до ремисије артритиса.

Збуњујуће варијабле су:

1. Социодемографске варијабле (пол, старост, социјални статус).
2. Коморбидитети (хронична опструктивна болест плућа, уринарна инфекција, дијабетес, остале болести ендокриног система и траума).
3. Лабораторијски параметри пре започињања терапије (крвна слика и биохемијски параметри).
4. Број и локализација захваћених зглобова, тежина клиничке слике пре терапије.
5. Навике (конзумирање алкохола и других психоактивних супстанци, конзумирање кафе, пушење – код свих навика дневни унос, трајање навике) и др.

2.7.5 Снага студије и величина узорка

У доступној литератури се налази истраживање Картера и сарадника (Carter JD, Espinoza LR, - 2010), који је по свом дизајну близак идејном пројекту ове студије. У њему су коришћени идентични параметри клиничке процене и сличне врсте терапијског протокола код болесника са хроничним реактивним артритисом. На основу ових резултата очекујемо разлику терапијске ефикасности између две групе од 40%. Ови параметри су унети у одговарајући рачунарски програм за израчунавање студијског узорка, GPower 3.1. При томе, коришћен је Фишеров-тест за два независна узорка, алфа-грешка 0.05, снага студије 0.8, двоструко поређење и однос броја испитаника по групама 1:1.

На овај начин, прорачунат је узорак од по 23 испитаника у свакој групи, тако да је укупни студијски узорак заокружен на 50 испитаника.

2.7.6. Статистичка обрада података

Од параметара дескриптивне статистике биће коришћени средња вредност \pm стандардна девијација (SD). Провера нормалности дистрибуције података извршиће се применом Колмогоров - Смирнов теста. У зависности од резултата овог теста, статистичка значајност између више од две групе провериће се применом анализе варијансе за понављана мерења (post hoc Bonferroni тест) или Фридмановим тестом (post hoc Wilcoxon тест).

Поређења резултата две групе извршиће се применом Т - теста за спарене и независне узорке или одговарајућим непараметарским тестовима (Mann - Whitney или Wilcoxon тест).

Поједине варијабле су представљене у виду фреквенција појединих обележја (категорија) а статистичка значајност разлика утврдиће се применом χ^2 квадрат теста.

Статистички значајна разлика биће процењена је на минималном нивоу $p < 0,05$.

Комплетна статистичка анализа података извршиће се помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS Statistics

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

На основу резултата добијених овим истраживањем очекујемо:

- Да ће примарни и секундарни параметри ефикасности показати статистички значајно побољшање у односу на почетак лечења у обе групе.
- Да ће после спроведене терапије број болесника са позитивним узорцима бактеријске ДНК, бити статистички значајно мањи у обе групе.
- Да ће ова студија показати да постоји корист од удружене хирушке и пролонгиране антибиотске терапије.
- Да ће један од два примењена антибиотска протокола бити ефикаснији на нивоу статистичке значајности.
- Да нежељена дејства пролонгиране антибиотске терапије неће прећи праг статистичке значајности.

2.9. Оквирни садржај дисертације

До сада ни једна студија се није бавила поређењем ефикасности два терапијска протокола код оболелих од хроничног рецидивирајућег реактивног артритиса. Ова студија представља покушај да се испита терапијски значај удружене хирушке и антибиотске терапије на клинички ток и исход реактивног артритиса.

Хламидија трахоматис и гениталне микоплазме су најчешћи окидачи (индуктори) реактивног артритиса. Присуство микроорганизама и/или њихових партикула у синовијалној течности и/или синовији захваћеног зглоба довело је до претпоставке да примена синовијектомије и антибиотске терапије може довести до ерадикације узрочника и променити клинички ток и исход хроничног постуретритисног реактивног артритиса.

Биће спроведена проспективна студија којом ће бити обухваћено 50 пацијената оболелих од хроничног рецидивантног постуретритисног реактивног артритиса. Синовијектомија ће бити обављена код свих болесника у време приступања студији. Детекција и индетификација микроорганизама радиће се у узорцима синовије, синовијске течности, периферној крви и брисевима улазних места инфекције. Пацијенти ће бити распоређени у две једнаке групе које ће добијати терапију на следећи начин:

1. група: азитромицин 500 mg пет дана, а затим 500 mg два пута недељно до укупно три месеца (90 дана).

2. група: ципрофлоксацин 500 mg два пута дневно, тетрациклин 200 mg дневно и еритромицин 500 mg два пута дневно. Током првог месеца сваки од антибиотика биће даван по десет дана наизменично. Након првог месеца сваки од антибиотика биће даван првих десет дана у месецу наредна три месеца (ципрофлоксацин од тридесет првог до четрдесетог дана, тетрациклин од шездесетог до седамдесетог дана и еритромицин од деведесетог до стотог дана од почетка студије). Процена безбедности и ефикасности терапије биће обављена у обе групе након тридесет дана и на крају студије. Затим ће бити извршено поређење разлике у ефикасности терапије на клинички ток и исход РеА унутар група и између две посматране групе, као и процена ефикасности оба протокола у односу на изолованог „окидача“ узрочника инфекције.

Ова студија би требало да укаже да су примењене антибиотске терапије комбиноване са хирушком ефикасне у лечењу постуретритисног реактивног артритиса и да постоји разлика у ефикасности терапијских протокола.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се проф. др Сандра Живановић, субспецијалиста реуматолог. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. Veselinovic M, Vasiljevic D, Vucic V, Arsic A, Petrovic S, Tomic L.A, Jovanovic M, **Zivanovic S**, Stojic V, Jakovljevic V, Clinical Benefits of n-3 PUFA and γ -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis, *Nutrients* 2017, 9 (4): -
2. Giokits-Kakavouli G, **Zivanovic S**. Ultrasound in diagnosis of non Traumatic lower extremity pain syndromes. Case report, *Vojnosanit. Pregl.* 2016 DOI: 10.2298/VSP160113310G
3. Stojanovic J, **Zivanovic S**, Sreckovic S, Jovanovic S, Belic B, Simovic S, Laryngeal manifestation of Forestier's disease, *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2016; 4(2): 287-289,
4. Vasiljević D, Veselinović M, Jovanović M, Jeremić N, Arsić A, Vučić V, Lučić-Tomić A, **Živanović S**, Djuric D, Jakovljević V, Evaluation of the effects of different supplementation on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis, *Clin. Rheumatol.* 2016; 35(8): 1909-1915
5. Kakavouli GG. Siagkri C. **Zivanovic S**, Ultrasound imaging of the joint damage in the patient with long-standing Rheumatoid Arthritis (Letter) *Hippokratia*, 2015; 19(3): 281-281
6. Tomić L.A., Veselinović M, Pantović S, Petrović D, **Živanović S**, Milovanović J, Granulomatosis with Polyangitis (Wegener's) and Central Nervous System Involvement – Case Report, *Srp. Arch. Celok. Lek.*, 2015; 143(1-2): 83-86
7. Kakavouli G.G, **Zivanovic S**. Role of ultrasound imaging in differential diagnosis of various rheumatologic diseases: Rheumatoid arthritis vs. crystal induced arthropathies. Case Report, *Med. Case Stud.* 2015; 3 (1): 063-074.
8. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, **Zivanovic S**, Pantovic S, Veselinovic M, Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis, *Clinical Rheumatology*, 2013; 32(7): 1053-1058
9. **Živanović S**, Rackov P.Lj, Mijušković Z, Biomarkers and Ultrasound in the Knee Osteoarthritis Diagnosis, *Principles of Osteoarthritis- Its Definition, Character, Derivation*

and Modality-Related Recognition; InTech Open Science/Open Minds; [ISBN: 978-953-51-0063-8, DOI: 10.5772/1487] chapter 5, page 89-110

10. **Živanović S**, Rackov P. Lj, Živanović A, Jevtić M, Nikolić S, Kocić S, Cartilage Oligomeric Matrix Protein – inflammation biomarker in the knee osteoarthritis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2011; 11(1): 27-32
11. **Živanović S**, Rackov Petrović Lj, Jevtić M. Detection of bone erosiones in knee osteoarthrosis by serum biomarkers. *Srp. Arch. Celok. Lek.* 2010; 138(1-2):62-66.
12. **Živanović S**, Rackov LP, Vojvodić D, Vucetić D. Human cartilage glycoprotein 39--biomarker of joint damage in knee osteoarthritis. *Int Orthop.* 2009;33(4):1165-70.
13. **Zivanović S**, Petrović-Rackov L, Zivanović A. Arthrosonography and biomarkers in the evaluation of destructive knee cartilage osteoarthrosis. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137(11-12):653-8.
14. **Zivanović S**, Petrović-Rackov L, Vučetić D, Mijušković Z, Arthrosonography and biomarker Cartilage Oligomeric Matrix Protein in detection of the knee osteoarthrosis effusion, *Journal of Medical Biochemistry*, 2009; 28(2): 108-15
15. Mijušković Z, Rackov P.Lj. Pejović J, **Živanović S**, Kovačević Z, Immune complexes and complement in serum and synovial fluid of rheumatoid arthritis patients, *Journal of Medical Biochemistry*, 2009; 28(3): 166-171.

5. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Реуматологија

6. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Александра Томић Лучић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник.
2. Проф. др Милан Петронијевић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. Проф. др Наташа Петронијевић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Биохемија, члан;
4. Проф. др Марко Фолић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан;
5. Доц. др Дејана Ружић - Зечевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан.

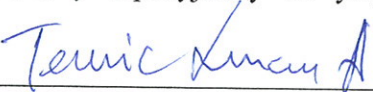
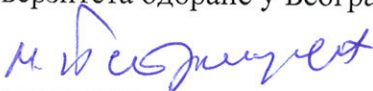
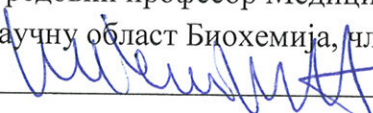
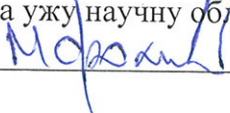
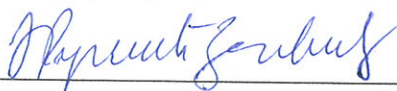
Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашње научно - истраживачке активности и публиковане радове Бојовић Јарослава, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ упоредну анализу ефикасности два терапијска протокола код оболелих од хроничног постуретритисног реактивног артритиса и представљаће допринос у унапређењу нових терапијских приступа у лечењу ове болести.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Бојовић Јарослава, под називом: „Поређење ефикасности два протокола лечења постуретритисног реактивног артритиса“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Александра Лучић-Томић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;

2. **Проф. др Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан;

3. **Проф. др Наташа Петронијевић** редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Биохемија, члан;

4. **Проф. др Марко Фолић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан;

5. **Доц. др Дејана Ружић - Зечевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан.


У Крагујевцу, 29.11.2017. године