

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву, број: 01-3-118/1 08. 02. 2023. године, именована је Комисија за оцјену научне заснованости и подобности теме и кандидата др Слађане Поповић за израду докторске дисертације под насловом "**Повезаност полиморфизама гена GJA1 rs13216675T>C са ризиком за настанак исхемијског мозданог удара код пацијената са атријалном фибрилацијом**" (у даљем тексту: Комисија)¹ у сљедећем саставу:

1. Доц. др Верица Продановић ,доцент уже научне области Интерна медицина , Медицински факултет Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву, предсједник Комисије;
2. Проф. др Александар Лазаревић ,редовни професор уже научне области Интерна медицина , Медицински факултет Бањалука, члан комисије
3. Доц. др Николина Елез-Бурњаковић, ужа научна област Хумана генетика, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије и ментор
4. Доц.др Бранислава Ђурчић ,доцент, ужа научна област Неурологија , Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије и коментор;
5. Доц. др Маријана Ковачевић ,доцент , ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Фоча, члан Комисије;

Комисија је прегледала пријаву теме докторске дисертације и о томе подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву следећи

ИЗВЈЕШТАЈ

О НАУЧНОЈ ЗАСНОВАНОСТИ И ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ И КАНДИДАТА ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О ФАКУЛТЕТУ¹:
1. Назив и сједиште факултета
Медицински факултет Фоча
2. Податак о матичности факултета за научну област из којој припада дисертација
Научна област: Медицинске науке
Научно поље: Здравствене науке

¹Правилник о поступку давања сагласности за приједлог теме докторске дисертације и на извјештај о урађеној докторској дисертацији, 2005. године(све радове наводити по Харвардском или АПА систему навођења литературе; обавезна достава фотокопија радова)

Ужа научна област: Кардиологија, хумана генетика, неурологија
3. Податак да је Факултет имао организоване магистарске студије из научне области којој припада дисертација
Интегрисани студијски прогам медицине
ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
1.Кратка биографија кандидата
<p>Др Слађана Поповић је рођена 1978 у Фочи гдје је завршила основну школу. Гимназију општег смјера завршила је у Фочи са одличним успјехом. Медицински факултет у Фочи уписала је школске 1997/1998 а на Медицинском факултету Универзитета у Београду дипломирала је 2004 год са просјечном оцјеном 9,11. Од 2004.-2013 год. године запослена је као асистент на Медицинском факултету на Катедри за Хуману генетику. Др Поповић 2010. на Медицинском факултету Универзитета у Источном Сарајеву брани магистарску тезу под називом „Полиморфизам гена за ТНФ алфа код пацијената са сепсом и/или траумом“. Специјалистички испит из Интерне медицине је положила 2012. године, након чега је ангажована као виши асистент на предмету Интерне медицине. Потом је 2019. године завршила и ужу специјализацију из кардиологије на Медицинском факултету Универзитета у Београду и стекла звање супспецијалиста кардиолог. Академске 2018/19. године уписала је студије трећег циклуса на Медицинском факултету Фоча, „Биомединска истраживања“ смјер Клиничка медицина. У периоду од 2012-2018 године је ангажована као специјалиста интерне медицине у Универзитетској болници Фоча, а од 2018 и даље у сталном радном односу као супспецијалиста кардиолог на кардиологији у Универзитетској болници Фоча, тренутно у процесу едукације из интервентне кардиологије.</p>
2. Подобност кандидата да одговори на постављени предмет, циљ, задатке и хипотезе
<p>Др Слађана Поповић је на основу претходно наведеног показала детерминисаност и заинтересованост за бављење научно-истраживачким радом. О томе говори и озбиљан приједлог за израду докторске дисертације у којој је јасно указано на научни проблем и у складу са тим адекватно су постављене хипотезе и циљеви истраживања. Планирана методологија у највећој мјери може допринијети разрјешењу научног проблема, и у потпуности одговорити на постављене хипотезе и циљеве истраживања. Кандидат је подобан за израду докторске дисертације и има јасну визију о важности доприноса овог истраживања развоју њене каријере, повећању квалитета научног истраживања на Факултету и развоју науке уопште.</p>

3. Најмање 2 научна рада - библиографске јединице² кандидата из области на коју се односи тема докторске дисертације објављене у водећим националним часописима

1. Popović SL, Popović SR, Dukić N, Vladičić Mašić J, Čančar O. Kardionkologija- novi izazov u kliničkoj praksi. Biomedicinska istraživanja. 1:11;2020.
2. Vladičić Mašić j, Dukić N, Lalović N, Popović S. Sistemska terapija dualnom blokadom trastuzumabom i pertuzumabom, HER2 pozitivnog karcinoma dojke – prikaz slučaja. Anali Kancerološke sekcije SLD. Zbornik apstrakata 2019.
3. Vladičić Mašić j, Dukić N, Lalović N, Popović S. Toksični efekti uzrokovani terapijom metastatskog melanoma BRAF i MEK inhibitorima - prikaz slučaja. Anali Kancerološke sekcije SLD. Zbornik apstrakata 2019.
4. Popović Sl. Kunarac M, Veljović N, Popović Sr, Wolff Parkinson White sindrom- elektrokonverzija tahikardije širokih QRS kompleksa i definitivno izlječenje pacijenta RF kateter ablacijom- prikaz slučaja. XIX kongres Udruženja kardiologa Srbije, Zlatibor 2013- zbornik radova.
5. Dukić N, VladičićMašić J, Mališ S, PetrovićPajkanović M,Kovačević M, Čančar O, Ivanović V, Kunarac M, Lozo S, Popović S, Miletić N, Đajić J, Veljović N, LozaĐerić B. Primjena monoklonskog antitijela-trastuzmaba prethodne četiri godine na Onkologiji Univerzitetske bolniceFoča. Zbornik radova,Treći kongres doktora medicine Republike Srpske, 2013.
6. Dukić N, Gojković Z, Vladičić-Mašić J, Mašić S, Lalović N, Popović S. Adjuvant application of trastuzumab in HER2 positive breast cancer and impact on time to relapse. Arch Oncol; 26(1):10-15. 2020.
7. Vladičić Mašić j, Dukić N, Lalović N, Popović S. Sistemska terapija dualnom blokadom trastuzumabom i pertuzumabom, HER2 pozitivnog carcinoma dojke – prikaz slučaja. AnaliKancerološke sekcije SLD. Zbornikapstrakata 2019.
8. Dukić N, Gojković Z, Lalović N, Vladičić-Mašić J, Jokanović D, Mašić S, Popović S, Čančar O. Neoadjuvantnaterapija HER2 pozitivnogkarcinomadojke. BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA;10(1):83–90. 2019.

ПОДАЦИ О ДИСЕРТАЦИЈИ

Назив дисертације: "Повезаност полиморфизма гена GJA1 rs13216675T>C са ризиком за настанак исхемијског možданог удара код пацијената са атријалном фибрилацијом "

Научна област/ужа научна област(текст): Кардиологија , неурологија Хумана генетика
Медицинске и здравствене науке

4. Предмет и значај истраживања

Предмет истраживања докторске дисертације је повезаност полиморфизма гена GJA1 rs13216675T>C са ризиком за настанак исхемијског možданог удара код пацијената са атријалном фибрилацијом. Атријална фибрилација (енгл. *atrial fibrillation*, АФ) је најчешћа врста срчане аритмије у клиничкој пракси која доводи до трећине хоспитализација насталих због срчаних аритмија. То је суправентрикуларна аритмија коју карактерише некоординисана електрична активност срчаних преткомора са погоршањем преткоморске механичке функције. Посљедица АФ је електромеханичка дисфункција срца која доводи до турбулентног тока крви у преткомори нарочито у њеном апендиксу – аурикули гдје се стварају услови за настанак тромба који из преткоморе емболизира у системску циркулацију, најприје у супрааорталне гране, тако да особе са АФ имају већи ризик за настанак исхемијског možданог удара (енгл. *ischemic cerebrovascular insult*, иЦВИ), док пацијенти са АФ имају двоструко већи морталитет у поређењу са контролним групама .Атријална фибрилација је чешћа код мушкараца, а њена преваленција расте са старашћу, при чему 0,2% одраслих особа млађих од 55 година има АФ, док тај проценат код особа старијих од 85 година износи око 10% . У Аустралији, Европи и Сједињеним Америчким Државама (САД) преваленција АФ износи од 1 до 4% . У Европи тренутно око 8 милиона људи има АФ, а процјењује се да ће до 2060. године тај број порасти за 2 до 3 пута , односно сматра се да је животни ризик од АФ код пацијената у Европи старијих од 55 година 37%, тј један од три ће након 55. године добити АФ. Раније је тај ризик био један од четири . У односу на начин презентације, дужину трајања и спонтани прекид АФ се дијели на: први пут дијагностиковану, пароксизмалну (епизода се завршава спонтано или унутар 7 дана од интервенције), перзистентну (епизода траје дуже од 7 дана), дуготрајно перзистентну (епизода траје дуже од 12 мјесеци) и перманентну АФ. Клиничка класификација обухвата неколико подтипова АФ а то су: фокална, валвуларна, моногенска, полигенска, постоперативна, АФ код пацијената са структурним болестима срца и АФ код спортиста Дијагноза АФ се поставља на основу анамнезе и физикалног прегледа, а потврђује се електрокардиограмом (ЕКГ) у којем се уочава одсуство п таласа, нисковолтажна ирегуларна изоелектрична линија са неправилним РР интервалима (због чега се назива и апсолутна аритмија), ирегуларни вентрикуларни ритам и преткоморска фреквенција већа од 300 у минути Лијечење АФ примарно обухвата превенцију

тромбоемболије оралним антикоагулансима што смањује ризик за иЦВИ за 75%, а морталитет за 25%, потом, одржавање синусног ритма (медикаментозна терапија, кардиоверзија и катетерска аблација) и контролу фреквенције (медикаментозна терапија), као и менаџмент фактора ризика и коморбидитета

Мождани удар (ЦВИ) је према процијенама трећи узрок смртности у САД и Европи. Од ЦВИ умре око 25% болесника током акутне или субакутне фазе, 35% преживи са трајним неуролошким дефицитом, док се само око 30% опорави у потпуности. Од свих пацијената са ЦВИ, 95% је васкуларне генезе, а само 5% не васкуларне генезе. Клиничка класификација стадијума болести може бити асимптоматска, транзиторни исхемијски атак, реверзибилни исхемијски неуролошки дефицит, прогресивни мождани удар и комплетни моздани удар. Дијагноза ЦВИ се посатвља клиничким прегледом, компјутеризованом томографијом (ЦТ) и нуклеарном магнетном резонанцом (НМР) ендокранијума, колор доплером екстракранијалних крвних судова, ЦТ и НМР ангиографијом супраортних и интракранијалних крвних судова, функционалном магнетном резонанцом, МР спектроскопијом и електроенцефалографијом (ЕЕГ). Скале за процијену стања болесника са ЦВИ су Национална скала института за неуролошке поремећаје и мождани удар САД (енгл. *The national Institutes of Health stroke Scale*, NIHSS), за процијену поремећаја стања свијести користи се Глазговска кома скала (енгл. *The Glasgow Coma scale*, GCS), Ранкин скор за мјерење онеспособљености и Бартел индекс за праћење ефеката рехабилитације.

Атријална фибрилација је независни фактор ризика за иЦВИ. Мождани удар је најчешћи узрок смрти код пацијената са АФ и јавља се код 1,5% пацијената старости од 50 до 60 година и код 30% пацијената који су старости од 80 до 90 година. Ризик за настанак иЦВИ код пацијената са АФ је пет пута већи у односу на оне без АФ. У Италијанској студији Марини и сар. АФ је била присутна код 24,6% пацијената са иЦВИ у Њемачкој студији Ризос и сар. преваленција је износила 28,6%, док су Ханшет и сар. у САД уочили преваленцију АФ код 23% пацијената са иЦВИ. Такође, показано је да иЦВИ повезан са АФ може настати у било којем животном добу, али углавном се јавља код старијих особа, са просјечном старашћу од 75 година, а код особа старијих од 75 година АФ представља најзначајнији узрок иЦВИ. Током епизоде АФ, проток крви кроз срце је турбулентан и испуњавају се сви услови Вирховљеве тријаде, нарочито у предјелу аурикуле лијеве преткоморе, која је значајно мјесто формирања тромба. Уколико се благовремено не примјене антикоагулациони лијекови, тромб се одвоји и настаје тромбоемболија. Треомбоемболија најчешће настаје током епизоде АФ или унутар 10 дана од електричне, фармаколошке или спонтане конерзије у синусни ритам. Додатни фактори

који повећавају ризик за настанак иЦВИ су слични као и фактори ризика за настанак АФ, а уобичајени фактори ризика су обједињени у клиничкој скали која обухвата параметре постојања конгестивне срчане инсуфицијенције, хипертензије, дијабетес мелитуса, можданог удара, васкуларне болести, старост и пол [енгл. Congestive heart failure, Hypertension, Age >_75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age65-74 years, Sex category (female), CHA2DS2-VASc] скор. Најчешћи симптом супратенторијалног иЦВИ је акутни безболни фокални неуролошки дефицит који се манифестује контралатералном хемипарезом, хомонимном хемианопсијом, афазијом и анозогнозијом. Церебрални иЦВИ најчешће доводи до ипсилатералне афазije.

Код старијих особа је АФ повезана са болестима срца, док идиопатска тј. изолована АФ најчешће погађа младе и средњовјечне особе (просјек дијагностиковања 44 године), без познатог обољења кардиоваскуларног система. Атријална фибрилација има насљедну компоненту, нарочито у случајевима када се клиничка слика први пут јавља у млађој животној доби. Ово обољење је повезано са насљедним ритмолошким поремећајима функције срца (Бругада синдром) и насљедним болестима срца (хипертрофијска кардиомиопатија), међутим, АФ је описана и као фамилијарна болест, али генетска предиспозиција одговорна за АФ код тих породица још није идентификована, али се зна да је то генетски хетерогена болест.

Иако су идентификовани фактори ризика за настанак и развој АФ, ово обољење и даље остаје прилично непредвидиво од стране поменутих фактора ризика, јер и даље у клиничкој пракси постоји велики број пацијената са перманентном АФ који никада неће имати кардиоемболијски инцидент, што може указати да генетске варијанте могу допринијети ризику за настанак АФ и иЦВИ.

Деоксирибонуклеински (ДНК) полиморфизми су варијације у ДНК секвенци насљедне основе а, полиморфизми појединачних нуклеотида (енгл. *single nucleotide polymorphism*, СНП) представљају варијацију у секвенци ДНК. Ово подразумијева да се на одређеном мјесту у геному код неких особа налази један нуклеотид, а код других други нуклеотид. Њихово познавање је важно како би се боље дефинисали патофизиолошки механизми настанка мултифакторских обољења (укључујући и АФ. Асоцијативне студије на нивоу генома (енгл. *genome-wide association studies*, GWAS) се базирају на истраживању повезаности SNP и болести. Од појаве GWAS, велики број група истраживача је проучавао SNP-ове као генетичке маркере предиспозиције за настанак АФ иЦВИ и утврђено је да полиморфизми различитих класа гена могу значајно допринијети повећању ризика за настанак ових обољења. До сада је посебна пажња била посвећена

полиморфизма у генима система ренин-ангиотензин-алдостерон, генима који контролишу функције хемостазе (коагулацију и фибринолизу), метаболизам липопротеина калијумових и натријумових канала, транскрипционе факторе укључене у хиперполаризацију и других процеса важних у развоју. Међутим, у научној литератури је мало података о полиморфизма гена за конексине, протеине који формирају пропусне везе, а нарочито протеин пропусне везе алфа 1 (енгл. *gap junction protein alpha 1*, GJA1) или конексин 43 који омогућава електрично повезивање ћелија уз минималан отпор.

5. Циљ и задаци у дисертацији

Општи циљ пројекта је да се утврди повезаност полиморфизма GJA1 rs13216675 са ризиком за настанак иЦВИ код пацијената са АФ.

Специфични циљеви истраживања су:

1. Одредити учесталост полиморфизма rs13216675 GJA1 гена код пацијената са АФ и иЦВИ.
4. Утврдити степен повезаности између полиморфизма rs13216675 GJA1 гена и социо-демографских фактора, фактора стилова живота (старост, пол, пушачки статус и конзумација алкохола) и коморбидитета са настанком иЦВИ код пацијената са АФ.
2. Утврдити повезаност између полиморфизма GJA1 гена rs13216675 са ризиком за настанак иЦВИ код пацијената са АФ.
3. Утврдити повезаност полиморфизма GJA1 гена rs13216675 са тежином клиничке слике пацијената са АФ и иЦВИ.

6. Хипотезе³ докторске дисертације

На основу свих досадашњих сазнања поставили смо следеће радне хипотезе:

1. Полиморфизам GJA1 гена rs13216675 је значајан фактор ризика за настанак иЦВИ код пацијената са АФ и овај полиморфизам је значајно чешћи код пацијената са АФ и иЦВИ у односу на групу пацијената само са АФ.
2. Полиморфизам GJA1 гена rs13216675 је повезан са факторима ризика за настанак иЦВИ код пацијената са АФ и чешћи је код пацијената са тежим степеном клиничке слике.
3. Старији пацијенти, пацијенти мушког пола, пацијенти који често конзумирају алкохол и пуше цигарете и пацијенти са коморбидитетима (срчана инсуфицијенција, кардиомиопатије, урођене или стечене срчане мане, хипертрофија лијеве преткоморе,

³Хипотезе су кратко изречене тврдње. Након изрицања хипотеза слиједи кратка образложења за доказивање. Хипотезе могу имати ограничења у простору и времену, доказују се кроз истраживања у реалном систему (моделу или прототипу) а потврђују се истраживачким методама и статистичком обрадом у дисертацији. Хипотезе могу бити главне и помоћне, односно нулте и алтернативне.

хипертензија, атеросклероза, хиперлипидемија, хипертиреоза, гојазност, апнеја у сну, дијабетес мелитус, хронична опструктивна болест плућа, хронична бубрежна инсуфицијенција) имају већи ризик за развој иЦВИ

7. Актуелност и подобност теме докторске дисертације

Предложена докторска дисертација се бави проучавањем повезаности полиморфизама GJA1 rs13216675T>C са ризиком за настанак исхемијског možданог удара код пацијената са атријалном фибрилацијом.

До сада је посебна пажња била посвећена полиморфизмима у генима система ренин-ангиотензин-алдостерон, генима који контролишу функције хемостазе (коагулацију и фибринолизу), метаболизам липопротеина калијумових и натријумових канала, транскрипционе факторе укључене у хиперполаризацију и других процеса важних у развоју. Међутим, у научној литератури је мало података о полиморфизмима гена за конексине, протеине који формирају пропусне везе, а нарочито протеин пропусне везе $\alpha 1$ (енгл. *gap junction protein alpha 1*, GJA1) или конексин 43 који омогућава електрично повезивање ћелија уз минималан отпор. Један од најиспитиванијих SNP, када је у питању испитивање GJA1 гена као фактора ризика за настанак АФ лоциран на хромозому 6q22 је rs13216675. Претходно је показано да су полиморфизми GJA1 гена значајно повезани са повећаним ризиком за настанак АФ, а ова повезаност је потврђена у неколико истраживања. Међутим, поједине студије нису уочиле повезаност између GJA1 rs13216675 и ризика за настанак АФ, чинећи ову повезаност још увијек непотпуном. Међутим, у литератури нема података о полиморфизму GJA1 rs13216675 као потенцијалном фактору ризика за иЦВИ код пацијената са АФ, тако да смо управо то идентификовали као главни научни проблем. Узимајући све у обзир, сматрамо да је тема предложене докторске тезе кандидата веома атрактивна и перспективна.

8. Преглед стања у подручју истраживања (код нас и у свијету)

Један од најиспитиванијих SNP, када је у питању испитивање GJA1 гена као фактора ризика за настанак АФ лоциран на хромозому 6q22 је rs13216675. Претходно је показано да су полиморфизми GJA1 гена значајно повезани са повећаним ризиком за настанак АФ, а ова повезаност је потврђена у неколико истраживања. Међутим, поједине студије нису уочиле повезаност између GJA1 rs13216675 и ризика за настанак АФ, чинећи ову повезаност још увијек непотпуном. Међутим, мета-аналитичка студија Чен и сар, у којој је учествовало 39 827 пацијената са АФ и 458 466 контролних испитаника, је показала да је укупни однос шанси rs13216675 за АФ био статистички значајан (OR = 1,10, 95% CI = 1,07–1,12, P < 0,001) и да rs13216675 може послужити као потенцијални биолошки маркер АФ. С обзиром да је утврђено да полиморфизам GJA1 rs13216675 представља значајан

фактор ризика за настанак АФ, а и на то да је АФ фактор ризика за настанак иЦВИ, Синер и сар. су у својој мета-аналитичкој студији која је обухватила 12 389 пацијената са можданим ударом и 62 204 контроле утврдили да полиморфизам GJA1 rs13216675 представља статистички значајан фактор ризика за настанак можданог удара (OR = 1,11; 95% CI = 1,04 – 1,19; $p=0.002$). Међутим, у литератури нема података о полиморфизму GJA1 rs13216675 као потенцијалном фактору ризика за иЦВИ код пацијената са АФ, тако да смо управо то идентификовали као главни научни проблем.

9. Значај истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Резултати из овог пројекта би нам могли помоћи у разјашњењу молекуларних механизма којима полиморфизам гена GJA1 rs13216675 утиче на настанак иЦВИ код пацијената са АФ, као и на тежину иЦВИ. Такође, идентификовани фактори ризика (социо-демографске карактеристике и коморбидитети) нам могу помоћи као прогностички фактор код пацијената са овим обољењем и дијагностички фактор у раном откривању иЦВИ код пацијената са АФ. Ико су ови фактори већ идентификовани као и клинички мјерљиви фактори (CHADS2Vasc2 скор) који предвиђају ризик за настанак иЦВИ код ових пацијената, ови фактори не објашњавају у потпуности склоност ка настанку иЦВИ међу пацијентима са АФ. Познато је да је рано откривање АФ и благовремена примјена антикоагулантних лијекова праћена значајним процентом смањења ризика за иЦВИ.

10. Веза са досадашњим истраживањима

У литератури је ограничен број података о утицају генетске предиспозиције у виду СНП-а као фактора ризика за настанак иЦВИ код пацијената са АФ. Већина ових студија се фокусира на гене везане за тромбоемболизам, а резултати и даље нису најјаснији. Такође, поред овог клиничког значаја, утврђивање значајних генетских фактора повезаних са настанком иЦВИ код пацијената са АФ имало би и научни значај, јер до сада у литератури овакво истраживање није рађено

11. Методе истраживања и инструменти (опрема)

Ово истраживање ће бити урађено по дизајну експлоративне студије случајева и контрола. У студију ће бити укључено 120 пацијената, односно 60 пацијента по групи. Сви испитаници ће бити упознати са циљевима и методологијом истраживања и након информисања потписаће информисани пристанак. С обзиром на природу болести, уколико пацијент не буде у стању да разумије или потпише информисани пристанак, информисани пристанак ће потписати најближи члан породице.

Групу случајева (студијску групу) чиниће 60 пацијената са АФ код којих се током спровођења студије постави дијагноза иЦВИ. Сви пацијенти биће лијечени на Одјељењу за

кардиологију и неурологију у Универзитетској болници Фоча.

Групу контрола чиниће 60 пацијената са дијагнозом АФ који се у истом временском периоду лијече у Универзитетској болници Фоча. За сваки случај пацијента са АФ који је развио иЦВИ одмах ће се одредити контрола, која ће бити истог пола и сличног узраста (+/- 4 године) као пацијент са АФ и иЦВИ.

Главни искључујући критеријуми за обје групе пацијената биће болести јетре, панкреаса или постојање историје о карциному. У студију такође неће бити укључени болесници који не потпишу информисани пристанак.

Социо-демографски подаци прикупљаће се специјално дизајнираним упитником. Социо-демографски подаци обухватиће податке о полу и старости пацијената, занимање, образовање и брачно стање. Такође ће укључити податке о прекомјерној тјелесној тежини и гојазности, пушењу и учесталости конзумирања алкохола. Клинички параметри обухватаће податке добијене физикалним прегледом пацијената (ЕКГ, ултразвучни преглед срца и крвних судова). Из медицинске документације преузеће се подаци о присуству коморбидитета, њихову врсту (срчана инсуфицијенција, кардиомиопатије, урођене или стечене срчане мане, хипертрофија лијеве преткоморе, хипертензија, атеросклероза, хиперлипидемија, хипертиреоза, апнеја у сну, дијабетес мелитус, хронична опструктивна болест плућа, хронична бубрежна инсуфицијенција) и употребу лијекова за лијечење ових хроничних болести.

Код свих пацијената биће урађене рутинске лабораторијске анализе (комплетна крвна слика) и општи биохемијски налази методом ензимске хемилуминисценције на апарату "DXI-600, Beckam Coulter" у Универзитетској болници у Фочи.

Дијагноза АФ и иЦВИ биће потврђена на основу следећих критеријума:

Код пацијента са можданим ударом лијечених у УБ Фоча у циљу постављања дијагнозе биће спроведена клиничка обрада која подразумијева смјештај болесника у јединицу за мождани удар, клинички неуролошки преглед, соматски преглед (праћење виталних параметара: крвни притисак, пулс, температура, сатурација кисеоником), стандардна лабораторијска испитивања (ККС, липодоргам, хепатограм, електролитни статус, азотне материје у крви, факторе запаљена, фактори коагулације), колор доплер крвних судова врата, КТ еднокранијума, КТ ангиографија супраотних грана, стандардни ЕЕГ. Стање пацијента и праћење исхода лијечења биће скоровано према NIHSS скали [46].

Дијагноза АФ ће се постављати на основу ЕКГ критеријума и то стандардним 12-

каналним ЕКГ записом или једноканалним у трајању од више од 30с, којим се покаже изостанак п таласа и ирегуларни РР интервали [9], у складу са добром клиничком праксом. У свим фазама дијагностике биће биљежене демографске, клиничке (лична и породична анамнеза и физикални налаз), и додатне дијагностичке карактеристике. Пацијенти са АФ и иЦВИ ће бити подијељени у додатне групе у односу на тежину клиничке слике или дијагнозе пацијенти са АФ ће се додатно подијелити у односу на постојање срчане слабости верификоване ултразвуком срца на основу процијене ејекционе фракције. Пацијенти са иЦВИ ће се подијелити у односу на тежину клиничке слике мјерену NIHSS скалом.

Узимање узорака крви и анализа полиморфизама GJA1 rs13216675 гена гена

Код свих пацијената са АФ након постављања дијагнозе иЦВИ, а након осмочасовног гладовања током ноћи, узорци крви ће бити узети у један вакутајнер који садржи етилендиаминтетрасирћетну киселину (ЕДТА) и заледити у замрзивачу на температури од -80°C у сврху одређивања генотипа. Геномска деоксирибонуклеинска киселина (ДНК) ће бити изолована из 200 μl пуне крви кориштењем комерцијалног кита за изолацију ДНК. Заједнички алели GJA1 гена ће бити амплифицирани техником ланчане полимеризације (engl. *polymerase chain reaction*, PCR, ПЛР), тако да ће у финалној реакцији волумен сваког узорка бити око 25 милилитара. Концентрација сваког прајмера у финалној реакцији биће 0,5 mM. Секвенца прајмера ће бити одређена на почетку истраживања. Техника ПЛР-а укључиваће иницијалну денатурацију током 5 минута на 95°C , што ће бити праћено са 30 циклуса денатурације на 90°C током 30 секунди, екстензиону фазу на 72°C током 20 секунди, и финалну елонгацију на 72°C током 10 минута. Амплификација ће бити потврђена 1% агарозном гел електрофорезом. Након потврде амплификације, 10 милилитара сваког узорка амплифициране ДНК ће бити дигестован на 37°C током 1 сата примјеном рестрикционих ензима. Дигестовани продукти ће затим бити визуелизовани на 4% агарозном гелу. Након тога ће се идентификовати поменути генотипови на основу њиховог присуства или одсуства.

Генетске анализе техником ланчане полимеризације биће рађене у Научном институту за ветеринарство Србије, у лабораторији за генетска испитивања на апарату Step one plus PCR, Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific.

12. Очекивани резултати докторске дисертације

Идентификовањем генетских фактора повезаних са настанком иЦВИ код пацијената са АФ може се доћи до података који су пацијенти највише изложени ризику за добијање иЦВИ,

као и евентуално побољшати предиктивна вриједност клиничких скорова попут CHADS2Vasc2 скорa, што би омогућило ранију идентификацију могућег иЦВИ, а самим тим и благовремену примјену превентивних терапијских мјера (антикоагулантни лијекови).

13. Процјена потребног времена израде дисертације, мјесто истраживања

Генетске анализе техником ланчане полимеризације биће рађене у Научном институту за ветеринарство Србије, у лабораторији за генетска испитивања на апарату Step One Plus PCR, Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific. За одобравање студије прибавиће се сагласност Етичког Комитета Медицинског факултета у Фочи. Код свих пацијената биће урађене рутинске лабораторијске анализе и општи биохемијски налази у Универзитетској болници у Фочи. Након тога слиједи и обрада података уз статистичку анализу, као и израда писане верзије докторске дисертације, што ће све укупно трајати око 9 мјесеци.

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ⁴

1. Име наставника предложеног за ментора, звање, институција у којој је стекао највише звање, ужа научна област

Доц др Николина Елез-Бурњаковић, доцент ,ужа научна област Хумана генетика, Медицински факултет у Фочи, Универзитет у Источном Сарајеву,

Најмање 5 научних радова – библиографских јединица које се односе на тему докторске дисертације (за ментора)⁵

1. **Elez-Burnjaković N.,** Ugrin M., Obradović J., Miletić N., Račić M., Kulić M., Pavlović S. & Jurišić V. (2018). *Distribution of EGFR SNPs-191C/A and 181946G/A in patients with lung cancer depending on smoking status in Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina.* JBUON.23(2):384-390.
2. **Elez-Burnjaković N.,** Pojskić, L., Haverić, S., & Smajlović, A. (2021). *Funkcija autofagije kao osnovnog procesa očuvanja ćelijske homeostaze.* Biomedicinska istraživanja, 12(1), 81-89. <https://doi.org/10.5937/BII2101081E>
3. **Elez-Burnjaković N,** Haverić S, Pojskić L, Lojo-Kadrić N, Haverić A, Hadžić M, Ramić J, Smajlović A, Galić B. (2019) *Halogenated boroxine influence on basal level autophagy in human melanoma GR-M cell line.* 1st Congress of Geneticists in Bosnia and Herzegovina, Sarajevo, October 2-4, Genetics&Applications, 3(2): 60.
4. **Elez-Burnjaković, N.,** Pojskić, L., Haverić, A., Lojo-Kadrić, N., Hadžić Omanović, M., Ramić, J., Smajlović, A, Haverić, S. (2023). New in vitro findings about halogenated boroxine cytotoxicity and deregulation of cell death-related genes in GR-M melanoma cells. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 74 (1), 16-21.

⁴Састав комисије са знаком имена и презимена ментора и осталих чланова комисије, звања, назив научне и уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета/ установе у којој је члан комисије запослен. Чланови комисије који нису у радном односу на Универзитета у Источном Сарајеву и не држе наставу по било коме основу на универзитету, достављају фотокопију свога избора у звање, научну, односно ужу научну област.

⁵Ментор има објављене радове (најмање 5) из научне области из које се ради докторат. Достављају се фотокопије радова.

<https://doi.org/10.2478/aiht-2023-74-3702>

5. Smajlović, A., Haverić, A., Alić, A., Hadžić, M., Smajlović, A., Mujezinović, I., Lojo-Kadrić, N., Ramić, J., **Elez-Burnjaković, N.**, Haverić, S., & Pojskić, L. (2021). Molecular and histopathological profiling of imiquimod induced dermatosis in Swiss Wistar rats: contribution to the rat model for novel anti-psoriasis treatments. *Molecular biology reports*, 48(5), 4295–4303. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06445-3>
6. **Elez-Burnjaković, N.**, Smajlović, A., Dubravac Tanasković, M. (2023). Interplay between autophagy and coronavirus: Autophagy mechanism. *Biomedicinska istraživanja*. (prihvaćen za objavu)
7. Smajlović, A., Pojskić, L., Lojo-Kadrić, N., Haverić, A., Hadžić, M. & **Elez-Burnjaković, N.** (2019). The influence of halogenated boroxine on the deregulation of the genes caused by imiquimod inflammatory dermatosis in rats. *Genetics and Application*, 3(2): 59. ISBN 2566-2937

2. Имена осталих чланова комисије, звања, институције у којој су стекли највиша звања и ужа научна област

1. Доц. др Верица Продановић ,доцент уже научне области Интерна медицина , Медицински факултет Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву, предсједник Комисије;
2. Проф. др Александар Лазаревић ,редовни професор уже научне области Интерна медицина , Медицински факултет Бањалука, члан комисије
3. Доц.др Бранислава Ђурчић ,доцент, ужа научна област Неурологија , Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије и коментор;
4. Доц. др Маријана Ковачевић ,доцент , ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Фоча, члан Комисије;

3. Најмање 3 научна рада - библиографске јединице које се односе на тему докторске дисертације (за чланове комисије)

- Доц. др Верица Продановић ,доцент уже научне области Интерна медицина , Медицински факултет Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву, предсједник Комисије;

1. Biljana Milinković, Dejan Bokonjić, Bojan N. Joksimović, Verica Prodanović Kliničke karakteristike, prognoza i ishod operisanih od tetralogije Fallot BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA 2019;10(1):91–100
2. Kovačević Marijana, KovačevićMaksim, ProdanovićVerica, ČančarOlivera, MališSnežana, ČančarVladimir, Đukanović Ljubica Analiza faktora rizika za progresiju dijabetesne nefropatije kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2 ; Srpski arhiv za celokupno lekarstvo2021, vol. 149, br. 5-6, str. 295-300
3. MarijanaKovačević, SnežanaMališ, VericaProdanović, OliveraČAnčar, Maksim

Kovačević, Ljubica Đukanović, SP120 plasma activity of the antioxidant enzymes in predicting diabetic nephropathy progression, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 34, Issue Supplement_1, June 2019,

- **Проф. др Александар Лазаревић ,редовни професор уже научне области Интерна медицина , Медицински факултет Бањалука, члан комисије**

1. Lazarevic A, Nakatani S. Okita Y, Marinkovic J. Takeda Y. Hirooka K. Matsuo H. Kitamura S. Yamagishi M Miyatake K. (2006). Determinants of rapid progression of aortic root dilatation and complications in Marfan syndrome. *International journal of cardiology*. 106. 177-82. 10.1016/j.ijcard.2005.01.040.
2. Lazarević A. Nakatani S. (2004). Echocardiographic evaluation of left ventricle function in the Marfan syndrome: Relation to progression of aortic root dilatation. *Scripta Medica*. 35. 1-8. 10.5937/Scrimed0401001L.
3. Lazarević A . Nakatani S. Neskovic A. Marinkovic J. Yasumura Y. Stojičić Dj. Miyatake K. Bojić M. Popovic D. (2000). Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: Relation to the duration of heavy drinking. *Journal of the American College of Cardiology*. 35. 1599-606. 10.1016/S0735-1097(00)00565-9.
4. Lazarević A. Neskovic, AN. Goronja M. Golubović S. Komić J. Bojić M. Popovic D. (1999). Low incidence of cardiac abnormalities in treated trichinosis: A prospective study of 62 patients from a single-source outbreak. *The American journal of medicine*. 107. 18-23. 10.1016/S0002-9343(99)00161-8.

- **Доц.др Бранислава Ђурчић ,доцент, ужа научна област Неурологија Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије и коментор;**

1. A.Zekavica , M. Milisavljević , D.Erić , B.Ćurčić , S.Popović , B.Vitošević. A.Dožić⁵, B.V.Štimec, R.Manojlović, *Vascular anatomy of the thenar eminence: its relevance to a pedicled or free thenar flap. Folia morphologica* 2016
2. Gordana Stanković, Biljana Vitošević, Dorentina Bexheti, Kristina Davidović, Aleksandra Dožić, Ana Zekavica, Branislava Ćurčić, Zdravko Vitošević, Milan Milisavljević *Anatomical and MRI relations of the cerebrolaqueduct to the adjacent parts of the brain and calvaria, Serbian Archives* 2016
3. Milica Cvijetić, Dragana sokolović, Nikolina Dukić, Milica Kunarac, Branislava Ćurčić, Dragana Pavlović, Dragana Drakul, „ Sex Differences in the Use of Cardiovascular Drugs: A Survey of Patients in a Single Center, *Acta Medica Academica* 2021; 50(3):351-357

- Доц. др Маријана Ковачевић доцент , ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Фоча, члан Комисије;

1. **Marijana Kovačević** , Maksim Kovačević , Verica Prodanović, Olivera Čančar, Snežana Mališ, Vladimir Čančar, Ljubica Đukanović. Analysis of risk factors for progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2021; 149 (5-6):295-300
2. **M Kovačević**, S Mališ, D Pavlović, M Kovačević, A Savić Radojević, Ljubica Đukanović. Plasma activity of the antioxidant enzymes in predicting diabetic nephropathy progression. International Urology and Nephrology, 2021;1-8
3. Dragana Pavlovic, Sinisa Ristic, Ljubica Djukanovic, Marija Matic, **Marijana Kovacevic**, Marija Pljesa-Ercegovac, Jovan Hadzi-Djokic, Ana Savic-Radojevic, Tatjana Djukic. The *GSTO2* (rs156697) Polymorphism Modifies Diabetic Nephropathy Risk. Medicina 2023; 59 (1): 164

ПОДАЦИ О ПРИЈАВЉИВАЊУ-НЕПРИЈАВЉИВАЊУ ТЕЗЕ

1. Изјава⁶ да ли је пријављивана теза под истим називом на другој високошколској институцији

Др Слађана Поповић није пријављивала докторску дисертацију под насловом "Повезаност полиморфизама гена **GJA1 rs13216675T>C** са ризиком за настанак исхемијског можданог удара код пацијената са атријалном фибрилацијом“ ни у једној другој високошколској институцији.

ЗАКЉУЧАК

Кандидат виши асистент др Слађана Поповић испуњава све услове да се може бавити научно-истраживачким радом, а предложена тема у потпуности поседује све елементе потребне за оригинално научно истраживање. Комисија предлаже Наставно–научном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати приједлог пројекта докторске дисертације под називом: „ **"Повезаност полиморфизама гена GJA1 rs13216675T>C** са ризиком за настанак исхемијског можданог удара код пацијената са атријалном фибрилацијом “ “ кандидата др Слађане Поповић.

⁶ Уз захтјев за пријаву и одобрење теме дужни кандидат доставља потписану изјаву

Мјесто: Фоча

Датум: . 0. 2023

Комисија:

1. Доц. др Николина Елез-Бурњаковић, ужа научна област Хумана генетика, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, ментор

2. Доц. др Верица Продановић, доцент, уже научне области Интерна медицина, Медицински факултет Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву, предсједник Комисије

3. Проф. др Александар Лазаревић, редовни професор, уже научне области Интерна медицина, Медицински факултет Бањалука, члан Комисије

4. Доц. др Бранислава Ђурчић, доцент, ужа научна област Неурологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије и коментор;

5. Доц. др Маријана Ковачевић, доцент, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Фоча, члан Комисије;
