

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-4816/3-6 од 11. 07. 2012., именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др мед. Биљане Поповске-Јовичић под називом:

**„Анализа фактора значајних у диференцијалној дијагнози узрочника фебрилних стања непознате етиологије“**

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф. др Предраг Чановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник;
2. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан;
3. **Проф. др Дарко Ножић**, редовни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Инфективне и тропске болести, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

Кандидат др мед. Биљана Поповска-Јовичић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

**2.1. Кратка биографија кандидата**

Др Биљана Поповска Јовичић, рођена је 12. 02. 1979. године у Крагујевцу, где је завршила основну и средњу школу са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу уписала је 1998. године, а завршила 2006. године са

просечном оценом 8,51 (осам и 51/100). Запослена је на Клиници за инфективне болести КЦ Крагујевац од 2008. године, а маја 2010. године уписује Специјалистичке студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу из области Инфективне болести. На Медицинском факултету у Крагујевцу запослена је од децембра 2008. године, најпре у звању сарадника у настави, а од марта 2011. године у звању сарадника-истраживача за ужу научну област Инфективне болести. Докторске академске студије уписала је на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу школске 2008/2009. године. Усмени докторски испит на смеру „Имунологија, инфекција, инфламација“ положила је октобра 2010. године. Учествовала је на симпозијумима и конгресима са тематиком инфективне патологије. Говори енглески језик.

## **2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

### **Наслов:**

**„Анализа фактора значајних у диференцијалној дијагнози узрочника фебрилних стања непознате етиологије“**

### **Предмет:**

Ова студија ће се помоћу неспецифичних лабораторијских анализа, температурних кривуља и клиничких карактеристика оболелих, бавити најпре диференцирањем инфективних и неинфективних узрочника фебрилних стања непознате етиологије, а затим и утврђивањем разлика између осталих етиолошких група.

### **Хипотезе:**

1. Између инфективних и неинфективних узрочника фебрилних стања непознатог порекла постоји значајна разлика у одређеним неспецифичним лабораторијским анализама.
2. Прокалцитонин (PCT) представља значајан маркер у дијагнози бактеријских узрочника фебрилних стања непознатог порекла.
3. Клинички симптоми и знаци се разликују између појединих етиолошких група фебрилних стања непознатог порекла.
4. Заступљеност узрочника фебрилних стања непознатог порекла је различита код болесника мушког и женског пола.
5. Најчешћи узрочници фебрилних стања непознатог порекла се разликују код болесника старијих и млађих од 60 године живота.
6. Инфекције као узрочници фебрилних стања непознатог порекла имају већу учесталост у односу на реуматолошке, малигне и друге болести.

7. Између инфективних, реуматолошких, малигних и других узрочника фебрилних стања непознатог порекла не постоји значајна разлика у типу температурне кривуље.

### **2.3. Подобност кандидата**

Кандидат Биљана Поповска Јовичић објавила је три рада у целини у научним часописима од међународног и националног значаја, као и већи број сажетака. У часопису од националног значаја са рецензијом је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе.

#### **А) Радови штампани у часописима од међународног значаја (категорија М20):**

1. Petrović D, Mijailović Ž, Čanović P, Popovska-Jovičić B. Assessment of patient eligibility for kidney transplant procedure. Med Glas Ljek komore Zeničko-doboј kantona 2012; 9 (2): 174 - 179. (M23 - 3 бода)

#### **Б) Радови штампани у часописима од националног значаја (категорија М 50):**

1. **Поповска Б**, Чановић П. Савремени аспекти лајмске болести. Медицински часопис 2008; 2: 22 - 25. часопис није категорисан за 2008. годину
2. Ђорђевић З, Чановић П, Тодоровић З, Гајовић О, Мијаиловић Ж, **Поповска Б**. Карактеристике грипа А (Х1Н1): Анализа случајева лечених у Клиничком центру у Крагујевцу. Медицински часопис 2011; 45 (4): 15 - 20. (М 52 - 1,5 бодова).

#### **В) Саопштење са скупа од међународног значаја штампано у изводу (категорија М 30):**

1. Mijailović Ž, Nešić Lj, Čanović P, **Popovska-Jovičić B**, Petrović D, Zdravković N, Živić Ž. Therapy of chronic Hepatitis C - Our experiences. 4th Congress of Infectiologist of Bosnia and Hercegovina with international participation. Konјic, Bosna and Hercegovina, Abstract Book 2012; p 33. (M34 – 0,5 бода).

#### **Д) Саопштења са скупова од националног значаја штампана у изводу (категорија М60):**

1. **Б. Поповска**, Ж. Мијаиловић, П. Чановић. Карактеристике хепатитис Ц вирусне инфекције у лечених болесника. XXIV Октобарски здравствени дани-сажети радова, Медицински часопис 2009; 43 (1): 32. (М 64 - 0,2 бода).

2. П. Чановић, **Б. Поповска-Јовичић**. Савремена терапија Инфлуенце. Трећи национални конгрес рационалне терапије у медицини, Крагујевац, 2011. Књига сажетака 52 страна. (М 64 – 0,2 бода).
3. **Поповска-Јовичић Б**, Чановић П, Мијаиловић Ж, Раковић И. Нејасна фебрилна стања на Клиници за Инфективне болести у Крагујевцу (2009-2011). XXVI Октобарски здравствени дани - сажетци радова, Медицински часопис 2011; 45 (1): 35. (М64 - 0,2 бода).

Кандидат др мед. Биљана Поповска-Јовичић је као аутор и коаутор радова објављених у међународним и домаћим часописима показала да се њен досадашњи научно-истраживачки рад може вредновати са 6,6 бодова.

#### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Фебрилност непознатог порекла, (*FUO*, eng. *Fever of unknown origin*), су први пут дефинисали *Petersdorf* и *Besson* 1961. године као температуру која траје дуже од три недеље, у више наврата прелази 38,3°C и чији узрок остаје неоткривен након једне недеље хоспиталног испитивања (1). Напретком савремене медицине постојала је потреба за неколико модификација првобитне дефиниције. Тридесет година касније *Durack* и *Street* предлажу две измене које су и данас прихваћене као златни стандард у дефинисању FUO (2). Измене се односе на разлику између класичног FUO и фебрилних стања која су удружена са неутропенијом, вирусом хумане имунодефицијенције (*HIV*, eng. *Human immunodeficiency virus*) и нозокомијалним инфекцијама, као и на краће трајање хоспиталног испитивања, уместо седам, три дана.

Фебрилна стања непознатог порекла представљају велики изазов за клиничаре јер диференцијална дијагноза обухвата више поремећаја него било које друго медицинско стање. До сада је откривено преко 200 различитих узрочника FUO којима припадају веома ретки, али и релативно чести клинички ентитети (3). Према етиолошким узрочницима FUO се деле у четири велике групе обољења: инфективна, малигна, реуматолошка и „друге болести“ које укључују грануломатозне болести, температуру изазвану лековима и вештачки изазвану температуру (4-6). Удео ових етиолошких група се од 1960. године па до данас стално мења. Према подацима истраживања из 2011. године највеће учешће и даље имају инфективне болести (7). Иако су и даље водећи узрок обољевања, у последњих двадесет година примећен је мањи број оболелих од инфективних и малигних болести, а пораст фреквенце реуматолошких обољења (4, 8, 11). Сматра се да је увођење визуализирајућих дијагностичких процедура као што су ехосонографски прегледи, компјутеризована томографија и магнетна резонанца допринели у бржој дијагностици солидних тумора и апсцеса (12,16).

С обзиром на веома велики број узрочника, пут до постављања дијагнозе обично подразумева дуг временски период и неселективно коришћење

бројних дијагностичких процедура. Упркос развоју брзих лабораторијских тестова и моћних дијагностичких уређаја број недијагностикованих случајева FUO је у недавно објављеним студијама већи и креће се у распону од 10%-30% (12). Овако висок број недијагностикованих пацијената може бити разлог фаталног исхода, посебно за оне болеснике који крију малигну болест.

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

### **Циљеви:**

1. Утврдити да ли постоји разлика у неспецифичним лабораторијским анализама између инфективних и неинфективних узрочника фебрилних стања непознатог порекла.
2. Анализирати да ли постоји разлика у клиничким манифестацијама и температурним кривуљама између инфективних, реуматолошких, малигнух и других узрочника фебрилних стања непознате етиологије.
3. Утврдити која је дијагностичка процедура имала највише удела у постављању дијагнозе фебрилних стања непознате етиологије.
4. Анализирати заступљеност фебрилних стања непознате етиологије према половима и животној доби.
5. Утврдити учесталост инфективних, реуматолошких, малигнух, других и недијагностикованих случајева фебрилних стања непознате етиологије у односу на резултате досадашњих истраживања.

### **Значај:**

Циљ ове студије је да унапредимо диференцијацију инфективних и неинфективних узрочника FUO, затим и диференцијацију између осталих етиолошких група. С обзиром да диференцијална дијагноза обухвата преко 200 различитих клиничких ентитета, а број недијагностикованих случајева FUO у новијим истраживањима се креће до 30%, резултати истраживања омогућиће брже постављање дијагнозе, скрати хоспитално лечење и смањити обим извођења дијагностичких процедура.

## **2.6. Веза са досадашњим истраживањима**

Примећено је да различити узрочници фебрилности често прате патолошке вредности неспецифичних лабораторијских анализа. Међутим, основне лабораторијске анализе се у диференцијалној дијагнози фебрилних стања недовољно користе, тако да њихов значај нема адекватно место. За диференцирање узрока фебрилности и даље не постоји дијагностички протокол. Нека истраживања, последњих година, указала су на значај клиничких карактеристика и неспецифичних лабораторијских анализа у диференцирању инфективних и неинфективних узрочника (*Cunha A. Burke,*

*Stamatis P.Efstathiou* и аутори). Неколико аутора издваја феритин, као параметар који може бити значајан у диференцијацији инфективних и неинфективних болести (5, 8).

Новија истраживања показују да велики значај у идентификацији етиологије FUO тренутно има позитрон емисиона томографија са флуоро-деокси-глукозом (*Fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET*), посебно у случају окултних инфекција и тумора (17, 18). Детаљна анамнеза и физикални преглед заједно са неспецифичним лабораторијским анализама треба да представљају прву смерницу клиничару у откривању узрочника FUO.

## 2.7. Методе истраживања

**А) Врста студије:** клиничка опсервациона студија-серија случајева.

**Б) Испитаници:** у студији ће учествовати 100 болесника који су лечени у Инфективној клиници Клиничког Центра Крагујевац према критеријума *Durack*-а и *Street*-а (2) за фебрилна стања непознате етиологије. Студијом ће бити обухваћени пацијенти лечени од 2008. до јуна 2013. године. Код испитаника који ће бити укључени ретроспективно, потребни подаци ће се прикупљати из историја болести.

Критеријуми за укључивање:

- Вишекратно појављивање телесне температуре преко 38,3°C, у току три недеље.
- Порекло температуре остаје неразјашњено након три посете лекару амбулантне службе, односно три дана болничког испитивања.

Критеријуми за искључивање:

- Фебрилно стање у току HIV инфекције, болесници са неутропенијом и нозокомијалним инфекцијама.
- Болесници млађи од 15 године живота.

**В) Метод:** првог дана хоспитализације, код свих пацијената, узео се узорци крви ради одређивања вредности планираних неспецифичних лабораторијских анализа. Оне ће обухватати хематолошке и биохемијске анализе. По пријему биће забележени клинички знаци и симптоми који ће се утврђивати путем анамнезе и физикалног прегледа. Током хоспитализације, нотираће се и новонастале клиничке манифестације. Све време хоспитализације пратиће се тип температурне кривуље.

Лабораторијске анализе одређиваће се у биохемијској лабораторији КЦ Крагујевац. У циљу дијагностиковања узрока фебрилности, у зависности од

добијених лабораторијских анализа и забележених клиничких манифестација, на сваког пацијента, примениће се одговарајуће дијагностичке процедуре. Оне ће обухватати: микробиолошке, серолошке, ендокринолошке, имунолошке анализе уз визуализирајуће дијагностичке процедуре (ехосонографски и радиолошки прегледи, комјутеризована томографија, магнетна резонанца). Највећи део дијагностичких процедура биће извођен у КЦ Крагујевац, изузев трансезофагеалног ехосонографског прегледа, медијастиноскопије и PET са FDG који ће се изводити у референтним установама ван Крагујевца. Код дела пацијената, у случају постојања индикација, изводиће се инвазивна дијагностика (пункције, биопсије, ендоскопски прегледи, лапароскопија).

Подаци пацијената који ће ретроспективно бити укључени у студију добијаће се увидом у историју болести. Критеријум за њихово укључивање је постојање свих података као и у случају проспективно праћених пацијената (клиничке карактеристике, неспецифичне лабораторијске анализе, тип температурне кривуље). Након постављања дијагнозе пацијенти ће према етиологији бити подељени у четири групе које чинити оболели од инфективних болести, малигних, реуматолошких и „других“ болести. Група „других болести“ не припада ни једном од три наведена клиничка ентитета (инфективна, реуматолошка, малигна) а укључује грануломатозне болести, субакутни тиреоидитис, инфламаторне болести дигестивног тракта, вештачки изазвану температуру, температуру изазвану лековима и друга стања. Између ове четири етиолошке групе упоређиваће се температурне кривуље, клинички знаци и симптоми. Пацијенти код којих након исцрпљивања свих дијагностичких процедура није откривен узрок фебрилности, сачињаваће посебну групу неоткривених болести. Предвиђено је њихово даље амбулантно праћење у Инфективној клиници КЦ Крагујевац. Након дијагностиковања узрока фебрилности пацијенте ћемо још једном поделити према етиологији: прву групу ће чинити оболели од инфективних болести, а другу групу сачињаваће оболели од неинфективних болести (малигне, реуматолошке, „друге“ болести). Између појединих група ће се упоређивати неспецифичне лабораторијске анализе. Сви подаци ће бити унети у електронску базу података.

За старосну границу између млађе и старије популације биће узета 60 година живота.

### **Варијабле:**

#### **Независне варијабле (узрок):**

- Демографске карактеристике болесника- године живота, пол - утврђује се анамнезом и увидом у историју болести.

- Особине температуре - дужина трајања фебрилности, средње вредности фебрилности, тип температурне кривуље (континуирана, периодична)- утврђује се увидом у историју болести.
- Клинички симптоми и знаци - малаксалост, дрхтавица, ноћно презнојавање, губитак апетита, губитак телесне тежине, жутило коже, оспа, главобоља, гушобоља, кашаљ, мучнина, повраћање, ретке столице, болови у мишићима, болови у зглобовима, оток зглобова, увећање лимфних чворова (регија), *de novo* шум на срцу, бол у стомаку, измењен дисајни звук, хепатомегалија, спленомегалија- утврђује се физикалним прегледом, анамнезом и увидом у историју болести.
- Неспецифичне лабораторијске анализе:
  - Комплетна крвна слика са леукоцитарном формулом (гранулоцити, лимфоцити, моноцити, еозинофили, базофили)- одређује се лабораторијском анализом узорака крви.
  - Биохуморални запаљенски параметри - брзина седиментације еритроцита по *Westergreen*-у, концентрација Ц-реактивног протеина, фибриноген- одређује се лабораторијском анализом узорака крви.
  - Хепатограм - концентрација аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, алкална фосфатаза, гама глутамин трансфераза- одређује се лабораторијском анализом узорака крви.
  - Вредности азотних материја - уреа, креатинин- добија се лабораторијском анализом узорака крви.
  - Вредности мишићних ензима - лактат дехидрогеназа, креатин киназа- одређује се лабораторијском анализом узорака крви.
  - Остале биохемијске анализе - феритин, укупни протеини (албумини, глобулини)- добија се лабораторијском анализом узорака крви.
  - Прокалцитонин (PCT) - одређује се лабораторијском анализом узорака крви.
- Дијагностичке процедуре које ће се, према индикацијама, примењивати циљано на болесника у зависности од постојећих клиничких знакова и симптома и добијених вредности неспецифичних лабораторијских анализа:
  - Микробиолошке анализе (хемокултуре, копрокултуре, уринокултуре).
  - Серолошке анализе - антитела на *Cytomegalovirus* у IgM и IgG класи (CMV IgM и CMV IgG), антитела на *Epstein-Barr*-ov virus у IgM и IgG класи (EBV IgM и EBV IgG), антитела на *Epstein-Barr* nuklearni antigen



у IgG класи (EBNA IgG), антитела на вирус хумане имунодефицијенције (antiHIV), антитела на Hepatitis C virus (antiHCV), Hepatitis B површински antigen (HBsAg), антитела на *Borrelia burgdorferi* у IgM и IgG (B.VIgM, B.V.IgG), антитела на *M.pneumoniae* у IgM класи.

- Имунолошке анализе (антинуклеусна антитела- ANA, антимиохондријална антитела - AMA, реума фактор - RF, компоненте комплемента-С3, С4, антитела у IgM, IgG, IgA класи, антистрептолизински тест - AST - O).
- Хормони штитасте жлезде (тиреостимулишући хормон - TSH, тријодтиронин - fT3, тироксин - fT4).
- Тест фиксације јодом.
- Радиографски прегледи (параназалне шупљине, плућа, кичма).
- Ехосонографски прегледи (трбуха и мале карлице, ехосонографски преглед срца).
- Компјутеризована томографија (трбух, мала карлица, грудни кош)
- Нуклеарна магнетна резонанца (према индикацијама).
- Ендоскопске интервенције (колоноскопија, гастроскопија, бронхоскопија, цистоскопија, медијастиноскопија).
- Сцинтиграфски прегледи (сцинтиграфски преглед Ga-цитратом, PET - FDG)
- Допунски дијагностички поступци (пункција/биопсија костне сржи, пункциона биопсија јетре, лимфних жлезда и других органа, лапароскопија).

#### **Зависне варијабле (исход):**

- Инфективни и неинфективни узрочници.
- Инфективни, малигни, реуматолошки, „други узрочници“ и недијагностикована фебрилна стања.

#### **Снага студије и одређивање величине узорка**

Величина узорка је израчуната на основу података о вредностима серумске концентрације феритина, публикованих у студијама сличног дизајна (8). Студијски узорак је израчунат узимајући алфа као 0,05 и снагу студије од 0,8 за *Student's test* (два независна узорка), поредећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму *G\*Power3.1*. Уз такве критеријуме

потребно је најмање 100 пацијената. Испитаници ће бити подељени у две групе у односу 1:2. Прву групу сачињаваће 33 пацијента код којих је узрок фебрилности инфективна болест, а другу групу чиниће 67 пацијената код којих су дијагностиковане неинфективне болести.

### **Статистичка обрада података**

Прикупљени подаци ће најпре бити обрађени методама дескриптивне статистике. Значајност разлика ће се тестирати параметарским (Студент Т-тест) и анализом варијанси код упоређивања обележја више од две популације. У случају да вредности не прате нормалну расподелу, на основу Колмогоров-Смирновљевог теста, примениће се непараметријски тестови (*Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test*). Разлика у компарираним подацима ће се сматрати статистички значајном ако је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5 % ( $p < 0.05$ ). За прорачун и обраду података биће коришћен SPSS-20 статистички софтвер за *Windows*. Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

### **2.8. Очекивани резултати**

Резултатима истраживања очекујемо да пронађемо везу између вредности основних лабораторијских анализа и етиолошких узрочника FUO. Праћењем клиничких карактеристика бићемо у могућности да утврдимо њихов утицај у откривању етиологије FUO, као и да утврдимо да ли развој температурне кривуље има значаја у диференцијалној дијагнози фебрилних стања. Одредићемо које су то болести које имају највећу учесталост код мушког и женског пола, популацији лица испод и преко шестдесет година као и у свакој од етиолошких група. С обзиром на велики број обољења која учествују у диференцијацији фебрилних стања непознате етиологије веома је важно утврдити да ли припадају групи честих или ретких клиничких ентитета. Одредићемо значај извођења дијагностичких процедура које се у клиничкој пракси често неселективно користе.

Наша очекивања су да омогућимо разликовање најпре инфективних и неинфективних узрочника, а онда и поједноставимо диференцијалну дијагнозу између четири етиолошка узрочника. Очекујемо да ће наши резултати имати значај у формирању дијагностичког алгоритма чиме ће се избећи нефокусиран приступ у постављању дијагнозе.

### **2.9. Оквирни садржај дисертације**

Постоји преко 200 различитих узрочника фебрилних стања непознатог порекла. Узрочници могу бити инфективног, али и неинфективног порекла. Према етиологији неинфективни узрочници FUO се деле на малигне, реуматолошке и друге болести. Посебну групу чине недијагностиковани случајеви, који према досадашњим истраживањима, чине између 10 - 30% од укупног броја оболелих. Поред напретка савремене медицине, овако

хетерогена група обољења представља прави изазов за клиничаре. Циљ истраживања ће бити да омогући диференцијацију најпре инфективних и неинфективних узрочника FUO, затим и диференцијацију осталих етиолошких група коришћењем неспецифичних лабораторијских анализа и клиничких карактеристика пацијената. С обзиром на дужину хоспитализације и употребу великог броја дијагностичких метода, циљ истраживања ће бити и да одреди значај извођења одређених дијагностичких процедура. У испитивању ће учествовати 100 болесника лечених у Инфективној клиници Клиничког центра Крагујевац у периоду од 2008. до јуна 2013. године. Код сваког болесника узимаће се планиране неспецифичне лабораторијске анализе, биће праћен тип температурне кривуље, клинички знаци и симптоми. У истраживању ће се користити критеријуми за нејасна фебрилна стања *Durack*-а и *Street*-а из 1991. године. Врста студије ће бити опсервациона, по типу серије случајева. Добијеним резултатима ћемо омогућити разликовање између инфективних и неинфективних узрочника, као и диференцијацију између појединих етиолошких група. Очекујемо да ће наши резултати допринети да се избегне нефокусиран приступ у постављању дијагнозе, чиме се постиже краће трајање хоспитализације, непотребно коришћење дијагностичких процедура, а омогућава правовремено започињање адекватног лечења.

## **2.10. Предлог ментора**

Комисија предлаже за ментора ове докторске дисертације Проф. др Предрага Чановића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Инфективне болести.

## **2.11. Научна област дисертације**

Медицина. Ужа научна област: Инфективне болести.

## **2.12. Научна област чланова комисије**

1. **Проф. др Предраг Чановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести;
2. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије;
3. **Проф. др Дарко Ножић**, редовни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Инфективне и тропске болести.

## **Закључак и предлог комисије**

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, др мед. Биљана Поповска-Јовичић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а методологија је прецизна и јасна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација кандидата др Биљане Поповске - Јовичић бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледају сви фактори који могу допринети дијагностичкој диференцијацији фебрилних стања непознате етиологије, чиме ће се омогућити брже постављање дијагнозе, скратити трајање хоспитализације и смањити обим извођења дијагностичких процедура.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Биљане Поповске-Јовичић, под називом: „**Анализа фактора значајних у диференцијалној дијагнози узрочника фебрилних стања непознате етиологије**“, и одобри њену израду.

У Крагујевцу,

16. 08. 2012. године

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Предраг Чановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник
- 

2. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан
- 

3. **Проф. др Дарко Ножић**, редовни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Инфективне и тропске болести, члан
-