

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЛ. БР.	12.06.18		
Орг. в.д.		Лист бр.	Вредност
05	7306/3-3		

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 17.05.2018. године, одлуком бр. IV-03-353/29 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Значај одређивања солубилног CD14 подтипа-пресепсина у трахеалном аспирату у диференцијалној дијагнози инфекције новорођенчета“ кандидата др Драгане Савић, у следећем саставу:

1. Доц. др Александра Симовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник комисије
2. Проф. др Силвио Де Лука, ванредни професор Института за патолошку физиологију Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Патолошка физиологија, члан
3. Доц. др Јелена Пантић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан комисије

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Драгане Савић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Драганае Савић под називом „Значај одређивања солубилног CD14 подтипа-пресепсина у трахеалном аспирату у диференцијалној дијагнози инфекције новорођенчета“ која је урађена под менторством проф. др Зорана Игрутиновића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија представља оригиналну студију која се бавила испитивањем трахеалних вредности пресепсина у циљу раног доказивања инфекције, код механички вентилиране новорођенчади.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом литературе прикупљене детаљним претраживањем биомедицинских база података "Medline" и "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: "*presepsin*", "*tracheal aspirate*", "*newborn*", "*ROC curves*" нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Драганае Савић под називом: „Значај одређивања солубилног CD14 подтипа-пресепсина у трахеалном аспирату у диференцијалној дијагнози инфекције новорођенчета“, представља резултат оригиналног научног рада.

Неонатална сепса је клинички синдром који настаје као последња патофизиолошког одговора на присуство микроорганизама или њихових токсина, током првих 28 дана живота. Она витално угрожава новорођено дете системским поремећајима и заузима друго место у морбидитету и морталитету новорођенчади. Постоје бројни егзогени и ендогени фактори који су у тесној вези са високом осетљивошћу новорођенчета на инфекције, због чега су рана дијагноза и благовремена терапија од пресудног значаја. Ово нарочито важи за претерминску новорођенчад, где је имунодефицијенција тежа и пролонгирана, што повећава ризик за генерализовање инфекције.

У циљу ране дијагнозе инфекције, уобичајено је да се уз клинички преглед новорођенчета одређују и вредности конвенционалних био-маркера инфламације. До

данас, најчешће коришћени маркери у неонаталном добу су били C-реактивни протеин (CRP) и прокалцитонин (PCT), а већина студија саветује паралелно контролисање вредности ових реактаната акутне фазе запаљења.

У последњој деценији расте број студија које се баве валидацијом нових биомаркера, као што су интерлеукини 6 (IL6), 8 (IL 8), G-CSF (*engl. growth colony stimulating factor*) и други, али још увек није пронађен „идеалан“ маркер инфламације, који би био довољно сензитиван и специфичан да издвоји критично оболело новорођенче, у јединицама интензивне неонаталне неге (ЖИИИ).

Предмет овог истраживања био је дијагностички значај CD14 гликопротеина, који се експримира (изражава) на површини мембране макрофага, моноцита и гранулоцита. Он своју улогу остварује као рецептор липополисахарида бактерија (LPS), а настали комплекс LPS-CD14 се ослобађа у циркулацију. Под дејством плазма протеазе, подстиче се стварање солубилног CD14 под типа (sCD14-ST) или пресепсина, који се може детектовати у плазми.

Вредности пресепсина у плазми посебно расту у сепси и то значајно више, него код системског инфламаторног одговора (*engl. Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS*). Забележена је и висока корелација са процесима фагоцитозе и разградње, под дејством лизозомалних ензима бактерија и других микроорганизама. У публикованим истраживањима пресепсин се показао као добар дијагностички, али и прогностички маркер касне неонаталне сепсе и септичног шока.

Код новорођене деце, посебно мале телесне масе, некада је тешко узорковати довољну количину крви за неопходне анализе, што у случају чешћег понављања може довести до анемије, или погоршања већ постојеће. Са развојем нових технологија указала се могућност детектовања маркера инфламације, осим из уобичајених медијума (серума и плазме) и из других медијума (ликвора и урина).

Пнеумонија, као друга најчешћа инвазивна бактеријска инфекција после конаталне сепсе, представља значајан проблем у ЖИИИ, нарочито код механички вентилиране новорођенчади. Као рана, може да се јави неколико сати по рођењу и да буде део генерализоване инфекције. Изналажење новог медијума (трахеални секрет), за детекцију имунских маркера, могао би бити од велике важности у овој научној области, јер се још увек трага за јасним смерницама у дијагностиковању и лечењу неонаталних пнеумонија.

Резултати овог оригиналног истраживања су показали да пораст пресепсина у трахеалном секрету може бити користан маркер за рано издвајање новорођене деце

са респираторном инфекцијом, при чему вредности не варирају, у зависности од гестацијске старости испитаника.

Клиничка примена добијених резултата могла би бити нарочито значајна у дијагностиковању неонаталне пнеумоније повезане са механичком вентилацијом (*engl. Ventilator associated pneumonia*). Осим тога, веће трахеалне вредности пресепсина код вентилиране новорођенчади корелирале су са тежом клиничком сликом. То указује да би се у будућности трахеалне вредности пресепсина могле користити не само као сензитиван дијагностички маркер респираторне инфекције, већ и као рани прогностички маркер, а тиме и параметар за праћење успешности примењене терапије у ЈИНН.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у оређеној научној области

A. Кратка биографија кандидата

Рођена 01.04.1974. године у Крагујевцу. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију завршила је у Крагујевцу са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу уписала је школске 1993/94., а дипломирала је 29.06.1999. године са просечном оценом 8,28 и тиме стекла звање доктора медицине. Као Стручни сарадник Медицинског факултета у Крагујевцу из области педијатрија радила је школске 1999/00. године. Специјализацију из педијатрије уписала је школске 2001/02. године на Медицинском факултету у Београду, а специјалистички испит положила је 04.03.2005. године са одличном оценом 5.

Ужу специјализацију из неонатологије на Медицинском факултету, Универзитета у Београду завршила је са просечном оценом десет (10), 27.05.2015.године. Тема завршног рада била је „Утицај асистираних репродукције на морбидитет новорођене деце”.

У Центру за неонатологију, Клинике за педијатрију ради од 2000. године, од 2006. године на месту Шефа одсека за метаболичке поремећаје и парентералну исхрану, а од 2015.год на месту Шефа одсека интензивне неге и изолације, у Центру за неонатологију. За потребе акредитације КЦ Крагујевац израдила је 21 процедуру и протокол у неонатологији.

Има девет година педагошког искуства. Школске 2008/09. године, 2010/11. и 2011/12. године учествовала је у практичној настави на предмету педијатрија. Од јуна

2011. године у настави је као сарадник, а од октобра 2012. године ради као асистент за ужу научну област педијатрија.

Магистарске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 1999/00. године и положила све испите у првој години са просечном оценом 10 (десет). У октобру 2008.године уписала је другу годину Академских докторских студија на Медицинском факултету у Крагујевцу, изборно подручје Хумана репродукција и развој. Усмени докторски испит положила је 22.09.2009. године са оценом 9 (девет).

Др Драгана Савић се бави научно истраживачким радом, аутор и коаутор је више радова из области педијатрије и неонатологије у часописима од међнародног и националног значаја са рецензијом. Збирни импакт фактор радова је 2.59 у М20 категорији. Кандидат је први аутор у једном раду, који је објављен у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати рада који је наведен под редним бројем 5 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Тема докторске дисертације под називом **„Значај одређивања солубилног CD14 подтипа-пресеписина у трахеалном аспирату у диференцијалној дијагнози инфекције новорођенчета“**, представља резултат оригиналног научног рада и прихваћена је 2015. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Savić D**, Simović A, Marković S, Kostić G, Vuletić B, Radivojević S, Lišanin M, Igrutinović Z, Pavlović R. The Role of Presepsin Obtained from Tracheal Aspirates in the Diagnosis of Early Onset Pneumonia in Intubated Newborns. *Indian J Pediatr.* 2018; doi: 10.1007/s12098-018-2676-2. **M23**
2. **Savić DM**, Stojanović ND, Stanković VD, Stojković A, Čanović D, Ninković S, Milošević B, Cvetković A. Subcutaneous fat necrosis in newborns. *Med Glas (Zenica).* 2012; 9(2): 429-31. **M23**
3. Simović A, Stojkovic A, **Savie D**, Milovanovic D. Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? *Bratisl Med J* 2015; 116(10): 591-595. **M23**

- Pantović F, Stojković A, Paunović M, Savić D, Bušetić-Simović A. Diaphragmatic defect or pulmonary sequestration in a five-year-old boy. Med Glas (Zenica). 2013; 10(2): 403-404. M23

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви и постављени циљеви истраживања су остали исти. Одобрена методологија истраживања је и примењена у раду. Докторска дисертација др Драгане Савић је написана на 108 страна и садржи следећа поглавља: увод, циљеве истраживања, материјал и методе, резултате, дискусију, закључак и литературу.

У уводном делу и теоретском разматрању кандидат је, наводећи релевантну литературу детаљно објаснио карактеристике неонаталне инфекције, са посебним освртом на незрео имунски систем. Посебна пажња посвећена је пренаталним и интрапарталним ризико-факторима, који у значајној мери утичу на рани настанак инфекције новорођенчади. Кандидат је потом дао кратак преглед имунских маркера, који су до сада изучавани са посебним освртом на солубилни CD14 подтип- пресепсин, као циљни маркер.

Основни циљ истраживања био је да се процени значај одређивања вредности пресепсина у трахеалном секрету (као неконвенционалном медијуму), у односу на остале конвенционалне био-маркере инфламације (број неутрофила, CRP, PCT и LPS - CD14-из плазме), у дијагнози ране неонаталне инфекције. Остали циљеви су били: значај мерења трахеалних вредности пресепсина код вентилиране новорођенчади-у смислу диференцирања локалне (респираторне) од системске инфекције, као и да се прецизно одреде *Cut-off* вредности за ове клинички значајне ентитете.

Материјал и методе рада су детаљно и прецизно описани у поглављу које обухвата: детаљан опис популације која се истражује, узорковање, варијабле, као и поступке у истраживању. Резултати истраживања приказани су систематично и добро су документовани (48 табела и 11 графикона). Добијени резултати указују на то да се пресепсин из трахеалног аспрата може користити као поуздан маркер ране неонаталне пнеумоније, са *cut off* вредношћу од 582 pg/ml, (за сензитивност 0,545455 и специфичност 0,77551), као и за праћење успешности лечења. Изоловано посматрани конвенционални маркери инфламације: број неутрофила, CRP и PCT нису били довољно поуздани маркери ране неонаталне инфекције (пнеумонија, конатална сепса

или SIRS). Са друге стране, ниво LPS-CD14 (детектован из плазме) је био индикативно виши у испитиваној, у односу на контролну групу, али без статистичке значајности.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Резултати истраживања су веома детаљно дискутовани у контексту истих, различитих и опречних података о улози пресепсина у инфекцији новорођене деце. При томе су наведени ставови из различитих оригиналних и ревијских научних радова поменуте области. У поглављу Закључци наведени су најзначајнији закључци који објашњавају резултате ове докторске дисертације и који су потпуно у складу са добијеним резултатима и наведеним циљевима истраживања.

Након сумирања главних резултата и закључака у поглављу Литература прецизно је наведено 86 библиографских јединица из домаћих и страних публикација, које су цитиране ванкуверским стилем, а које је кандидат користио у припреми и реализацији докторске дисертације.

На основу претходно изнетих чињеница комисија сматра да завршена докторска дисертација др Драгане Савић под називом „**Значај одређивања солубилног CD14 подтипа-пресепсина у трахеалном аспирату у диференцијалној дијагнози инфекције новорођенчета**“, по свом садржају и форми, добро написаном уводном делу, јасно постављеним истраживачким циљевима, добро осмишљеној методологији, прецизно изнетим резултатима рада, разложној дискусији и добро формулисаним закључцима испуњава критеријуме добро написаног научног рада који одговара теми пријављеног рада.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. CRP, PCT и број неутрофила у леукоцитарној формули нису довољно поуздани маркери ране инфекције (сепсе/SIRS и пнеумоније), у неонаталној популацији.
2. Вредности пресепсина детектоване у плазми су индикативно више, (али без статистичке значајности) код новорођене деце са раном инфекцијом, у односу на здраву децу.
3. Изолован пораст трахеалних вредности пресепсина није поуздан маркер ране сепсе/SIRS-а, али када је удружен са порастом других конвенционалних

- маркера инфламације може послужити за издвајање новорођене деце са генерализованом инфекцијом, од здраве новорођенчади.
4. Трахеална вредности пресепсина ≥ 582 pg/ml је маркер ране пнеумоније, са сензитивношћу од 54,5 % и специфичношћу од 77,5 %.
 5. Сигнификантно веће трахеалне вредности пресепсина уочене су код пнеумонија изазваним G- патогенима, у односу на G+.
 6. Код деце мајки инфицираних у последњем триместру трудноће, или у случају погоршања већ постојеће инфекције (за 1%) регистрован је пораст трахеалних вредности пресепсина, (за 2,34%).
 7. Гестациска старост испитаника не утиче на трахеалне вредности пресепсина.
 8. Виши ниво трахеалног пресепсина (за 1,46%) корелирао је са тежом клиничком сликом пнеумоније (за 1%). То значи да би рутинско одређивање трахеалних вредности пресепсина могло бити од користи у терапијској стратегији, код механички вентилиране новорођенчади у ЈИНН.
 9. Трахеалне вредности пресепсина могле би да послужу за даља клиничка истраживања, у циљу увођења нових, поузданијих лабораторијских параметара, који би допринели раној детекцији инфекције, у неонаталној популацији.

2.6. Примењивост и корисност резултата у пракси

Резултати овог истраживања представљају значајан допринос испитивању нових дијагностичких могућности у лечењу инфекције новорођене деце. Пресепсин у трахеалном аспирату се издвојио као значајан маркер ране инфекције новорођенчета. Посебну примену може имати у дијагностици и праћењу исхода лечења ране неонаталне пнеумоније, код новорођене деце на механичкој вентилацији.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су у међународном часопису, категорије M23 са импакт фактором 0.945.

Savić D, Simović A, Marković S, Kostić G, Vuletić B, Radivojević S, Lišanin M, Igrutinović Z, Pavlović R. The Role of Presepsin Obtained from Tracheal Aspirates in the Diagnosis of Early Onset Pneumonia in Intubated Newborns. *Indian J Pediatr*. 2018.

doi:10.1007/s12098018-2676-2.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршне докторске дисертације кандидата др Драгане Савић под називом „**Значај одређивања солубилног CD14 подтипа- пресепина у трахеалном аспирату у диференцијалној дијагнози инфекције новорођенчета**“ на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизној методологији и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати дају посебно значајан допринос у научном и практичном, односно клиничком раду јер расветљавају веома актуелну и недовољно проучавану проблематику дијагностике инфекције новорођенчета.

Комисија сматра да докторска дисертација др Драгане Савић, урађена под менторством проф. др Зорана Игрутиновића даје оригинални научни допринос и да резултати ове студије омогућавају адекватнију рану дијагностику неонаталне инфекције, чиме би се обезбедило и адекватно лечење. Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Значај одређивања солубилног CD14 подтипа- пресепина у трахеалном аспирату у диференцијалној дијагнози инфекције новорођенчета**“, кандидата др Драгане Савић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Доц. др Александра Симовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник комисије



Проф. др Силвио ДеЛука, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Патолошка физиологија, члан



Доц др Јелена Пантић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан комисије


