

**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 14.04.2021. године, одлуком број IV-03-279/27 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Повезаност вредности прокалцитонина и параметара оксидационог стреса код пацијената са сепсом**” кандидата Јасне Петровић, у следећем саставу:

1. **Доц. др Татјана Лазаревић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. **Доц. др Тамара Николић Турнић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, члан;
3. **Проф. др Маја Шурбатовић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Анестезиологија и интензивно лечење*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Јасне Петровић 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 Јасне Петровић под називом „Повезаност вредности прокалцитонина и параметара оксидационог стреса код пацијената са сепсом”, урађена под менторством проф. др Владимира Јаковљевића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и проф. др Јасне Јевђић, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригиналну научну студију која се бави истраживањем повезаности инфламаторних маркера и параметара оксидационог стреса код оболелих од сепсе.

Сепса је дефинисана као синдром системског инфламаторног одговора (SIRS) удружен са доказаном или суспектном инфекцијом. Због честих компликација у току сепсе које се карактеришу поремећајем функције органа, од којих су најчешће акутно оштећење плућа и акутна бубрежна инсуфицијенција, предложен је термин синдром мултипле органске дисфункције (MODS). Сепса се дефинише и као животно угрожавајућа органска дисфункција узрокована неконтролисаним, дисрегуларним одговором организма на инфекцију. Септични шок је дефинисан као подврста сепсе коју карактерише продубљена циркулаторна, ћелијска и метаболичка дисфункција и која носи већи ризик од смртог исхода него сама сепса. Клиничке карактеристике болесника у септичном шоку су немогућност одржавање средњег артеријског притиска  $>$  од 65 mmHg без вазопресора у условима нормоволемије као и ниво серумских лактата  $>$  од 2 mmol/L. Сепса се јавља у свим старосним групама. Неадекватан одговор организма на инфективни агенс сматра се предусловом за настанак сепсе било да је условљен старашћу или околностима пацијента. За рану потврду инфекције и оштећења ткива у сепси данас су у употреби различити биомаркери: ниво леукоцита, седиментација еритроцита, С-реактивни протеин, ниво лактата, прокалцитонин.

Клинички и експериментални докази показују да септични пацијенти имају повећан оксидациони стрес. Механизми оксидационог стреса у сепси су веома сложени. Реактивне врсте кисеоника (ROS) и азота (RNS) имају кључну улогу у развоју сепсе, али њихова специфична улога и значај остају нејасни. Реакција производње реактивних кисеоничних

врста праћена је повећаном регулацијом различитих ензима као што су NADPH оксидаза, NO синтаза као и ксантин оксидаза.

Корелациона анализа показала постојање позитивне корелације између хоспиталног морталитета и хируршке интервенције као и међусобна повезаност инфламаторних маркера. Улазно место инфекције није повезано са променама инфламаторних маркера и хоспиталним морталитетом. Нивои прооксидационих маркера (супероксид анјон радикал, водоник пероксид, индекс липидне пероксидације) су били статистички значајно виши у групи пацијената са септичним шоком у поређењу са испитаницима са сепсом. Прокалцитонин је биомаркер који показује већу специфичност од осталих проинфламаторних маркера у идентификовању сепсе. Резултати нашег истраживања указују да би прокалцитонин могао бити предиктор тока болести, као и прогнозе у различитим фазама септичких поремећаја.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*sepsis*“, „*procalcitonin*“, „*SOFA score*“, „*oxidative stress*“, и „*antioxidant enzymes*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Јасне Петровић под називом „Повезаност вредности прокалцитонина и параметара оксидационог стреса код пацијената са сепсом“ представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

Др Јасна Петровић је рођена 23.07.1974. у Ваљеву. Основну и Средњу медицинску школу завршила је у Ваљеву. Медицински фкултет Универзитета у Београду уписала је 1993/94 године а завршила је 2002. Године. Од 2002. Године је запослена у служби Анестетије, реанимације и интензивне неге, Опште болнице Ваљево.

Специјализацију из Анестезиологије и реаниматологије завшила је 2010. године на Клиници за анестезиологију и интензивну терапију Војномедицинске академије у Београду са оценом 5.

Школске 2010/11. године уписала је докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Усмени докторски испит је положила 2011. године са оценом 10. Удата је и мајка двоје деце.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „Correlation of Redox Status with Procalcitonin and C-reactive Protein in Septic Patients“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ ове студије је био да се испита повезаност између параметара оксидационог стреса и прокалцитонина код пацијената са сепсом. Резултати показују да је прогноза критично оболелих пацијената у корелацији са вредностима прокалцитонина. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M21** (Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:5147364).

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

1. **Petrovic J**, Turnic TN, Zivkovic V, Andjic M, Draginic N, Stojanovic A, Milinkovic I, Bolevich S, Jevdjic J, Jakovljevic V. Correlation of Redox Status with Procalcitonin and C-reactive Protein in Septic Patients. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:5147364. **M21**
2. **Petrovic J**, Jevdjic J, Jakovljevic V. C reactive protein and procalcitonine as diagnostic markers in critically ill patients with suspected sepsis. Ser J Exp Clin Res. 2019; doi: 10.2478/sjecr-2019-0042. **M51**
3. Simovic S, Vranic A, Ristic P, Jeremic J, Srejovic I, **Petrovic J**, Jakovljevic V, Bolevich S, Bolevich S, Zivkovic V. The acute effects of different spironolacton doses on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetes in rats. Ser J Exp Clin Res. 2021; doi: 10.2478/sjecr-2021-0025. **M51**

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

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Јасне Петровић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 123 страна и има 56 графикана и 18 табела. Поглавље Литература садржи 248 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о сепси, етиологији и епидемиологији сепсе, клиничком току и патофизиолошким механизмима, поремећајима функције имунског система и метаболизма ћелије у сепси, као и улози оксидационог стреса у патогенези сепсе и улози оксидационог система у сепси.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да: анализира учесталост улазног места инфекције у групи оперисаних и неоперисаних са различитом тежином септичког стања, утврди дистрибуцију коморбидитета у студијској популацији у односу на претходну хируршку интервенцију и тежину септичног стања, утврди да ли постоји корелација између вредности SOFA скорa и праметара оксидационог стреса, испита степен повезаности нивоа прокалцитонина и параметара оксидационог стреса, испита корелацију параметара оксидационог стреса (прооксиданси/антиоксиданси) и морталитета.

Материјал и методологија рада су прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као лонгитудинална, проспективна, клиничка студија спроведена у Општој болници Ваљево, која је укључила 103 критично оболела пацијената који су у периоду од децембра 2018. до децембра 2019. године боравили у јединици интензивног лечења. Након потврде критеријума, забележени су потребни демографски и анамнестички подаци. Септични шок је дефинисан као сепса где је неопходно применити вазопресоре да би се одржавао средњи артеријски притисак (МАР) >65 mmHg уз ниво серумских лактата >2 mmol/L. У крви испитаника одређивани су рутински биохемијски, инфламаторни и маркери редокс равнотеже у три времена (на

пријему, 24 ч и 72 ч од пријема). Континуираним мониторингом праћени су сви пацијенти који су учествовали у студији. Бележене су вредности  $PaO_2/FiO_2$ , средњег артеријског притиска и Глазгов кома скала, у циљу одређивања SOFA скорa.

Резултати истраживања су систематично приказани графиконима (укупно 56) и табелама (укупно 11). Корелациона анализа показала постојање позитивне корелације између хоспиталног морталитета и хируршке интервенције као и међусобна повезаност инфламаторних маркера. Улазно место инфекције није повезано са променама инфламаторних маркера и хоспиталним морталитетом. Нивои прооксидационих маркера (супероксид анјон радикал, водоник пероксид, индекс липидне пероксидације) су били статистички значајно виши у групи пацијената са септичним шоком у поређењу са испитаницима са сепсом. Прокалцитонин је биомаркер који показује већу специфичност од осталих проинфламаторних маркера у идентификовању сепсе. Резултати нашег истраживања указују да би прокалцитонин могао бити предиктор тока болести, као и прогнозе у различитим фазама септичких поремећаја.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што су образложене промене у вредностима биомаркера оксидационог стреса код пацијената са сепсом и маркера инфламације и имунског одговора, као и њихова међусобна корелација и снага у предикцији исхода болести.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Јасне Петровић под називом „Повезаност вредности прокалцитонина и параметара оксидационог стреса код пацијената са сепсом”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

1. Нивои прооксидационих маркера (супероксид анјон радикал, водоник пероксид, индекс липидне пероксидације) су били статистички значајно виши у групи пацијената са септичним шоком у поређењу са испитаницима са сепсом.
2. Прокалцитонин је биомаркер који показује већу специфичност од осталих проинфламаторних маркера у идентификовању сепсе и може се користити у дијагнози бактеријских инфекција.

3. Резултати нашег истраживања указују да би прокалцитонин могао бити предиктор тока болести, као и прогнозе у различитим фазама сепсе.
4. С-реактивни протеин је показао ниску сензитивност у погледу процене стања и прогнозе тока болести.
5. Прокалцитонин је потврдио позитивну корелацију са прооксидационим маркерима и тежином болести (сепса/септични шок).
6. Извођењем хируршке интервенције смањен је оксидациони стрес код пацијената са септичким шоком.
7. Прогноза исхода болести код пацијента са сепсом била је у позитивној линеарној корелацији са нивоом прокалцитонина, док није било корелације исхода са нивоом С-реактивног протеина код болесника са сепсом и септичким шоком.
8. Процена инфламаторног одговора код пацијената са сепсом/септичним шоком би се требала вршити уз процену редокс статуса, са циљем процене тежине и прогнозе болести.
9. Значај одређивања параметара редокс статуса код испитаника са сепсом/септичним шоком може имати огроман утицај и на избор терапијске процедуре и значајно утицати на ток лечења и оздрављења.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању улоге оксидационог стреса у патогенези сепсе, као и могућностима предикције исхода сепсе праћењем вредности прокалцитонина.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M21).

1. **Petrovic J**, Turnic TN, Zivkovic V, Andjic M, Draginic N, Stojanovic A, Milinkovic I, Bolevich S, Jevdjic J, Jakovljevic V. Correlation of Redox Status with Procalcitonin and C-reactive Protein in Septic Patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:5147364. **M21**

## ЗАКЉУЧАК

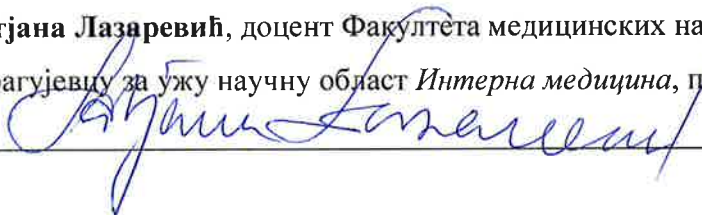
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Јасне Петровић под називом „Повезаност вредности прокалцитонина и параметара оксидационог стреса код пацијената са сепсом” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Јасне Петровић, под менторством редовног професора Владимира Јаковљевића и редовног професора Јасне Јевђић, представља оригинални научни допринос у разумевању патофизиологије сепсе и могућностима предикције исхода болести и морталитета.

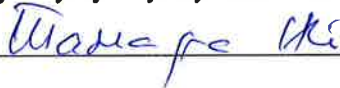
Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Повезаност вредности прокалцитонина и параметара оксидационог стреса код пацијената са сепсом“, кандидата Јасне Петровић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Доц. др Татјана Лазаревић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник

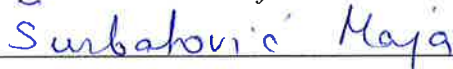


Доц. др Тамара Николић Турнић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, члан



Проф. др Маја Шурбатовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област

*Анестезиологија и интензивно лечење*, члан



У Крагујевцу, 06.05.2021. године