

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 07.03.2016. godine, broj 5940/3 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Kliničke i laboratorijske osobenosti infekcije izazvane herpes simpleks virusom kod novorođene dece”**

kandidata mr dr Jelene Martić, zaposlene u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije “dr Vukan Čupić” u Beogradu, kao lekar specijalista pedijatrije. Mentor za izradu doktorske disertacije je prof. dr Borisav Janković, komentor za izradu doktorske disertacije prof. dr Aleksandra Knežević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Tanja Jovanović, redovni profesor, Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Srđan Pašić, vanredni profesor, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „dr Vukan Čupić”, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Svjetlana Maglajlić Đukić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

## IZVEŠTAJ

### A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija „Kliničke i laboratorijske osobnosti infekcije izazvane herpes simpleks virusom kod novorođene dece” mr. sci dr Jelene Martić napisana je na 180 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 43 grafikona, 38 tabela i 23 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

**UVOD** u istraživanje započinje kratkim istorijskim pregledom herpes infekcije, potom sledi prikaz svojstava herpes simpleks virusa (HSV), počev od klasifikacije i njegove strukture, kao i detaljnog objašnjenja patogeneze infekcije sa opisom citocidnog efekta i načina uspostavljanja latencije i reaktivacije virusa. Opisana su klinička ispoljavanja HSV infekcije u zavisnosti od tipa virusa, sa posebnim osvrtom na infekciju kod novorođene dece (neonatalni herpes). U objašnjavanju patogeneze neonatalnog herpesa (NH) istaknut je značaj genitalnog herpesa majke kao glavnog uzročnika NH. Epidemiološke karakteristike NH prikazane su kroz pregled savremene literature sa podacima o učestalosti infekcije, distribuciji uzročnika i faktorima rizika za nastanak infekcije. Klinički oblici herpesa kod novorođenčadi: lokalizovani oblik, encefalitis i diseminovana infekcija su detaljno opisani sa isticanjem značaja encefalitisa kao teškog oblika bolesti sa visokom stopom neuroloških sekvela i diseminovanog herpesa, najtežeg oblika bolesti sa najvećom smrtnosti od 35-50% uprkos primenjenoj antivirusnoj terapiji. Detaljno su objašnjene mogućnosti laboratorijske dijagnostike HSV infekcije serološkim i virusološkim metodama, sa posebnim osvrtom na metode molekularne dijagnostike. Navedene su savremene preporuke za dijagnozu NH, u kojima posebno mesto zauzima PCR dijagnostika. Dat je jasan i detaljan pregled lečenja NH intavenskom primenom visokih doza aciklovira čije trajanje zavisi od oblika infekcije. Prema poslednjim preporukama, istaknut je i značaj davanje oralne supresivne terapije aciklovirom koja se primenjuje tokom šest meseci nakon preležanog NH. Prevencija infekcije novorođenčadi napisana je pregledno uz dat savremeni logaritam za otkrivanje i prevenciju infekcije kod novorođenčadi čije majke imaju aktivan genitalni herpes u vreme porođaja.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Prvi cilj predstavlja analizu kliničkih i laboratorijskih karakteristika NH u odnosu na mogući oblik ispoljavanja sa kvantifikovanjem težine bolesti. Sledeći cilj se odnosio na procenu učestalosti obolevanja od HSV infekcije kod novorođene dece u našoj sredini. Treći cilj teze bio je da se ispita korelacija molekularnih i seroloških metoda u dijagnostici NH. Poslednji cilj je podrazumevao da se definišu kriterijumi za dijagnostičke i terapijske postupke kod novorođenčadi sa sumnjom na NH i dokazanom infekcijom HSV u našoj sredini.

U poglavlju **Materijal i metode istraživanja** predstavljena je studija deskriptivnog karaktera čije je ispitivanje podeljeno u dva vremenska perioda: prvi, od 2003. do decembra 2010. godine, kada je rađena retrospektivna analiza novorođenčadi sa mogućom i dokazanom HSV infekcijom koja su lečena u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ (IMD) ili je njihova infekcija dokazana u Virusološkoj laboratoriji Instituta za mikrobiologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu i drugi period studije, od 2010. godine do maja 2015. godine u kome je sprovedeno prospektivno istraživanje. Ovo istraživanje je obuhvatilo moguće i dokazane slučajeve NH lečene u IMD i pedijatrijskim/neonatološkim ustanovama tercijarnog nivoa (Univerzitetska dečja klinika i Institutu za neonatologiju u Beogradu), a virusološki dijagnostikovane u Virusološkoj laboratoriji Instituta za mikrobiologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu koja je od 2010. godine referentna nacionalna laboratorija za perinatalne infekcije sa mogućnošću molekularne dijagnostike HSV infekcije. Ispitanike u studiji su činila novorođenčad i odojčad uzrasta  $\leq 45$  dana sa sumnjom na NH, sa jasno definisanom podelom na tri podgrupe: dokazani NH (novorođenčad kod kojih je PCR metodom i/ili pozitivnom serologijom na HSV dokazana infekcija uz postojanje kliničkih znakova NH), mogući NH (novorođenčad kod kojih je postojala jasna klinička sumnja na HSV infekciju i rađena dijagnostika PCR i/ili serologija, ali infekcija nije dokazana) i grupu asimptomatske novorođenčadi (infekcija HSV je dokazana PCR i/ili serološkim testom, ali bez ispoljenih kliničkih znakova NH). Laboratorijska dijagnoza HSV infekcije podrazumevala je primenu PCR i/ili seroloških metoda dijagnostike HSV infekcije u uzorcima krvi, cerebrospinalnu tečnost, odnosno briseve kože i mukoza i u jednom slučaju postmortem analizu tkiva (materijal je uziman u skladu sa kliničkom prezentacijom).

Incidencija NH je izračunata deljenjem broja dokazanih slučajeva NH s brojem živorođenih u periodu ispitivanja (korišeni podaci Republičkog zavoda za statistiku Srbije).

Analiza ispitanika podrazumevala je ispitivanje demoografskih i kliničkih karakteristika (pol, uzrast, gestacija, način porođaja, telesna masa na rođenju, postojanje faktora rizika za NH, uzrast u vreme pojave simptoma bolesti), najčešćih znakova bolesti: povišena telesna temperatura, pojava kožnih lezija, konvulzije, somnolencija, letargija, odbijanje obroka, tremor, iritabilnost, respiratorni distres, pneumonija, hepatosplenomegalija, potreba za sprovođenjem mehaničke ventilacije. Analiza laboratorijskih nalaza podrazumevala je parametre krvne slike, vrednost CRP, nivo serumskih transaminaza, postojanje diseminovane intravaskularne koagulacije i poremećaja koagulacije, pregled CST, elektroencefalografska i neuroradiološka ispitivanja (UZ CNS-a, CT i MR glave). Dati su precizni kriterijumi za definisanje neparometrijskih varijabli: trombocitopenija, leukopenija, leukocitoza, povišene transaminase, pleocitota, hipoglikorahija, hiperptoteinorahije, povišena temperatura i hipotermija.

Analiza kliničkih karakteristika je podrazumevala i utvrđivanje kliničkog oblika infekcije (lokalizovana infekcija, herpes encefalitis ili diseminovani oblik) kao i izdvajanje specifičnih znakova NH u odnosu na druga oboljenja novorođenčadi sa sličnim manifestacijama bolesti. Težina kliničke slike za svakog ispitanika u studiji je kvantifikovana na osnovu međunarodno prihvaćenih skorova za procenu težine bolesti novorođenčadi, tzv. skora neonatalne fiziologije verzija II (Score for Neonatal Acute Physiology II, SNAP II) i skora neonatalne fiziologije verzija II sa perinatalnim faktorima rizika (Score for Neonatal Acute Physiology perinatal extension II, SNAPPE II) koji su tabelarno prikazani u ovom poglavlju.

Statistička analiza podataka obuhvatila je metode deskriptivne statistike (aritmetička sredina, medijana, standardna devijacija, opseg) i metode za testiranje statističkih hipoteza (t-test za dva nezavisna uzorka, Mann Whitney test, Hi kvadrat test, Fisherov test tačne verovatnoće). Za ispitivanje prediktivne sposobnosti SNAP II i SNAPPE II skora za moratlitet novorođenčadi sa NH, korišćena je ROC kriva, a na osnovu analize odnosa senzitivnosti i specifičnosti predložene su granične vrednosti.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati na 79 strana (29 tabela, 14 slika i 43 grafikona). Rezultati su organizovani u nekoliko celina. Najpre je prikazana podela ispitanika na grupe, potom proračunata incidencija NH. Na detaljnom tabelarnom prikazu date su osnovne karakteristike 29 novorođenčadi sa dokazanim NH. Dalja analiza rezultata prikazana je kroz porođenje ispitanika sa dokazanom i suspetnom infekcijom, kroz poređenje ispitanika sa različitim tipom HSV infekcije (HSV-1, HSV-2 i bez tipizacije) i kroz poređenje bolesnika sa herpes encefalitisom i diseminovanim NH. Posebno su prikazane karakteristike novorođenčeta sa dualnom infekcijom (HSV-1 i HSV-2 tip) i asimptomatske novorođenčadi.

**Diskusija** je pregledno prikazana kroz devet odeljka koji odgovaraju postavljenim ciljevima disertacije – diskutovani su učestalost i kliničke karakteristike NH kod novorođene dece u našoj populaciji, značaj seroloških i molekularnih metoda dijagnostike diskutovan je kroz opis laboratorijskih karakteristika infekcije, posebno je opisana analiza tipova (HSV-1 i HSV-1) i izvora infekcije, kao i karakteristike novorođenčadi sa asimptomatskom infekcijom. Diskusija je napisana sistematično, na jasan i precizan način, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije, sa prepoznavanjem ograničenja vlastite studije i naglašavanjem novog doprinosa koji disertacija pruža na polju NH.

**Zaključci** prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata istraživanja, izvedeni su sažeto, jasno i sistematično i potvrđuju da su postavljeni ciljevi ispitivanja ostvareni.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 141 reference.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Grupu ispitanika je činilo 168 novorođenčadi. Infekcija HSV je dokazana kod 29 novorođenčadi sa kliničkim znacima NH (grupa HSV dokazan). Kod šestoro novorođenčadi potvrđena je HSV infekcija bez znakova HSV bolesti (asimptomatska novorođenčad). Kod 133 bolesnika sa sumnjom na NH, infekcija nije potvrđena laboratorijskim ispitivanjem (grupa HSV suspektan).

Za celokupan dvanestogodišnji ispitivani period, proračunata incidencija neonatalnog herpesa iznosi 3,01 na 100 000 živorođenih. Od 2003. do 2010. godine, u periodu pre uvođenja PCR dijagnostike kao zvanične metode za dijagnostiku neonatalne HSV infekcije incidencija je iznosila 1,77 na 100 000 živorođenih, dok je u narednom periodu od januara 2010. do maja 2015. godine incidencija iznosila 4,78 na 100 000 živorođenih.

U radu je analizirano 29 novorođenčadi sa dokazanom HSV infekcijom (15 muškog i 14 ženskog pola), od kojih je 24,1% rođeno pre termina, 19 vaginalnim porođajem, a 10 carskim rezom. Prosečan uzrast u vreme ispoljavanja tegoba bio je  $8,18 \pm 9,83$  dana, ipak kod većine novorođenčadi bolest je ispoljena u prvih 7 sedam dana (58,2%). Kod dvoje odojčadi bolest je ispoljena u 31. i 37. danu. Analizom kliničkog oblika NH utvrđena je najveća učestalost herpes encefalitisa koji je registrovan kod 72,45% novorođenčadi. Jedno novorođenče je imalo lokalizovani oblik HSV infekcije. Sedmororođenčadi (24,1%) je imalo diseminovani herpes. Smrtnost obolelih od NH iznosila je 13,8%. Kratkoročnim praćenjem kod 34,5% utvrđen je zastoj u psihomotornom razvoju.

U nastavku poglavlja rezultata ispitivanja, prikazano je poređenje novorođenčadi sa dokazanim i suspektnim NH. Poređenjem osnovnih demografskih karakteristika nije pokazano postojanje razlike između grupa ispitanika. Statistička analiza učestalosti kliničkih znakova i simptoma bolesti nije pokazala postojanje značajne razlike između novorođenčadi sa suspektnim i dokazanim NH. Ispitivanjem laboratorijskih parametara: broj trombocita, vrednosti serumskih transaminaza (AST i ALT) i broj leukocita nije moguće potvrditi sumnju na infekciju HSV. Nije utvrđena ni razlika u učestalosti diseminovane intravaskularne koagulacije i poremećaja koagulacije. Poređenjem srednjih vrednosti koncentracije koncentracija C-reaktivnog proteina, CRP koja je iznosila  $12,27 \pm 24,71.91$  u grupi HSV suspektnih i  $24,78 \pm 35,33$  u grupi HSV dokazanih, statistički značajna razlika. Izmenjeni EEG nalazi postojali su kod 86,96% novorođenčadi sa dokazanom i 74,39% novorođenčadi sa suspektnom infekcijom. Nije utvrđeno postojanje značajne razlike u učestalosti promena na UZ, CT i MR glave za ispitanike sa suspektnim i dokazanim NH. Prosečan broj elemenata u cerebrospinalnoj tečnosti kod bolesnika sa suspektnom infekcijom iznosio je  $67,11 \pm 241,33$ , a sa dokazanom infekcijom  $120,88 \pm 196,21$  elemenata. Ispitivanje je pokazalo da u slučaju prisutne pleocitoze bez jasnih dokaza bakterijske infekcije uvek treba sumnjati HSV infekciju.

Serološko testiranje vršeno je kod 76 novorođenčadi, (61 sa suspektom i 15 sa dokazanom infekcijom). Pozitivan nalaz serologije je zabeležen kod 13,16% ispitivane novorođenčadi. Kod 53,33% ispitivane novorođenčadi sa dokazanom infekcijom serologija je bila pozitivna, kao i kod 3,28%. Ispitivanje na HSV infekciju PCR metodom rađeno je kod 110 novorođenčadi, negativan nalaz je dobijen kod 86 (78,18%) novorođenčadi, od kojih je 85 (98,83%) svrstano u grupu sa suspektom infekcijom. Pozitivnih nalaza je bilo 24 (21,82%). U grupi novorođenčadi sa dokazanom infekcijom negativan nalaz dobijen je samo kod 1 (4%) novorođenčeta od 25 kojima je rađen PCR test a dijagnoza postavljena na osnovu ubedljivog kliničkog i serološkog nalaza. Pozitivna anamneza o herpesnoj infekciji kod majke registrovana je kod 22 (16,54%) novorođenčadi sa suspektom i 7 (24,14%) novorođenčadi sa dokazanom HSV infekcijom. Anamnestički podatak o genitalnom herpesu dalo je 7,52% majki iz grupe sa suspektom i 17,24% majki iz grupe sa dokazanom infekcijom. Letalan ishod zabeležen je kod 8 novorođenčadi (6,02%) sa suspektom i 4 novorođenčadi (13,79%) sa dokazanom infekcijom. U grupi preživelih, sekvele je imalo 26,4% sa suspektom i 40% sa dokazanom HSV infekcijom. Antivirusnu terapiju, aciklovir, za lečenje HSV infekcije je dobijalo 39,85% sa suspektom infekcijom i 93,1% novorođenčadi sa dokazanom infekcijom.

Srednja vrednost SNAP II skora za grupu ispitanika sa suspektom HSV infekcijom iznosila je  $13,89 \pm 14,51$  a za SNAPPE II  $17,37 \pm 18,61$ , dok je u grupi sa dokazanom infekcijom iznosila  $21,45 \pm 22,74$  za SNAP II i  $18,14 \pm 16,9$  za SNAPPE II. Ispitivanjem prediktivne moći ovih skorova za ishod lečenja pokazana je njihova visoka diskriminativna sposobnost u identifikaciji novorođenčadi sa visokim rizikom za smrtni ishod, pokazana površinom ispod ROC krive za SNAP II 0,939, odnosno za SNAPPE II 0,943.

Infekcija HSV-1 tipom je utvrđena kod 31% novorođenčadi, dok je infekcija HSV-2 potvrđena kod 55,2%. Kod tri bolesnika nije izvršena tipizacija uzročnika, a kod jednog bolesnika infekcija je bila uzrokovana s oba tipa virusa. Analizom osnovnih karakteristika novorođenčadi, kliničkih znakova bolesti i laboratorijskih i neuroradioloških ispitivanja, nije utvrđena razlika između HSV-1 i HSV-2 tipa. Međutim, od 4 smrtna ishoda u grupi sa dokazanim NH, troje (75%) novorođenčadi je imalo HSV-1 infekciju, dok je četvrti bolesnik bio sa dualnom infekcijom. Ovaj bolesnik je posebno prikazan, kao redak primer ukrštene

infekcije s oba tipa virusa. Veća učestalost sekvela registrovana je kod obolelih od HSV-2 43,72%, za razliku od HSV-1 gde je iznosila 16,67%. Srednja vrednost skorova novorođenčadi sa HSV-1 infekcijom iznosila je  $24,33 \pm 18,73$  za SNAP II i  $27,67 \pm 24,77$  za SNAPPE II, sa HSV-2  $15,06 \pm 17,31$  za SNAP II i  $19,19 \pm 24,30$  za SNAPPE II.

Prevremeno rođena deca dominiraju u grupi novorođenčadi s diseminovanom infekcijom u odnosu na herpes encephalitis (srednja vrednost gestacije kod novorođenčadi sa diseminovanim herpesom je  $33,94 \pm 3,26$  nedelja, a sa encefalitisom  $39,95 \pm 1,28$ ). U grupi sa sa diseminovanim herpesom češća je pojava pneumonije (42,9%), respiratornog distresa (100%) i potrebe za sprovođenjem mehaničke ventilacije (71,4%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u pojavi konvulzija ( $61,9\%$  kod novorođenčadi sa encefalitisom i  $42,9\%$  sa diseminovanim herpesom). Kod diseminovanog herpesa češća je trombocitopenija (srednja vrednost broja trombocita  $102,86 \pm 54,28$ ) kao i poremećaji koagulacije. U grupi novorođenčadi sa encefalitisom, smrtni ishod je nastupio kod jednog novorođenčeta (4,8%), dok je u grupi sa diseminovanom bolešću do smrtnog ishoda došlo kod 4 (42,9%) obolelih. Sekvele su imala sva preživela novorođenčad sa diseminovanim oblikom. Značajno više srednje vrednosti SNAP II i SNAPPE II registrovane su grupi sa diseminovanim herpesom.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Rezultati kandidatovog rada su detaljno upoređeni sa podacima iz aktuelne medicinske literature. Upoređivanje rezultata disertacije sa rezultatima ranijih studija ukazuje da su postignuti rezultati u saglasnosti sa dosadašnjim istraživanjima, uz isticanje određenih karakteristika NH svojstvenih našoj populaciji. Do sada u našoj sredini nisu objavljivani podaci o učestalosti i karakteristikama NH, koji takođe nedostaju i za čitav region srednje i istočne Evrope. U savremenoj medicinskoj literaturi dostupni su uglavnom podaci iz razvijenih zemalja Evrope, Amerike i Australije.

U doktorksoj disertaciji je prikazan dvanestogodišnji period praćenja infekcije izazvane HSV kod novorođene dece. Posmatrajući celokupni period istraživanja u kome je utvrđeno postojanje dokazane HSV infekcije kod 29 novorođenčadi, izračunata incidencija NH u Srbiji iznosi 3,01 na 100 000 živorođenih. Dobijeni podaci su u skladu s podacima iz



literature o objavljenim incidencijama u većini evropskih zemalja koji ukazuju da je najniža incidencija NH zabeležena je u Švajcarskoj i Britaniji, 1,6 i 1,65 na 100 000 živorođenih (Pascual et al. 2011; Tookey et al. 1996). Veća učestalost je registrovana u Holandiji 4,7 na 100 000 živorođenih i Danskoj 4,56 na 100 000 živorođenih (Poeran et al. 2008; Fonnest et al. 1997). Slične podatke dobijamo i iz Australije, gde je učestalost NH 3,27 na 100 000 živorođenih i Kanade, 5,9 na 100 000 živorođenih (Kropp et al. 2006; Jones et al. 2014). Međutim, značajno veća učestalost zabeležena je u SAD, i kreće se od 8,4 do 69 na 100 000 živorođenih (Handel et al. 2011). Prema navedenim podacima, Srbija bi spadala u grupu zemalja sa nižom incidencijom neonatalnog herpesa. Od 2010. godine u našoj zemlji PCR dijagnostika je postala rutinska i dostupna metoda za utvrđivanje NH. Preciznost i dostupnost ove dijagnostičke metode uticala je i na promenu učestalosti NH koja je u periodu pre uvođenja PCR od 2003. do 2010. godine iznosila 1,77 na 100 000 živorođenih, dok je u periodu od 2010. do 2015. godine 4,78 na 100 000 živorođenih. Značajne razlike u incidenciji NH u različitim vremenskim periodima su zabeležene i u Holandiji (Poeran et al. 2008; Hemelaar et al. 2014) i Danskoj (Fonnest et al. 1997).

Tradicionalno, infekcija HSV kod novorođenčadi se javlja u uzrastu od 7-14 dana kod lokalizovanog i diseminovanog oblika, a u trećoj nedelji kod HSV encephalitis. U ovom radu, većina novorođenčadi je imala prve manifestacije bolesti u prvoj nedelji, a njih 44,8% u prva dva dana po rođenju. Veći procenat novorođenčadi sa ranim znacima bolesti može ukazati na intrauterusno stečenu infekciju koja je obično težeg kliničkog toka. U analizi mortaliteta novorođenčadi sa HSV infekcijom, većina novorođenčadi sa smrtnim ishodom imala je prezentaciju bolesti u prvim danima života (Lopez-Medina et al. 2015a). S obzirom da je pojava NH moguća i nakon neonatalnog perioda u prvih 45, pa čak i 60 dana života (Handel et al. 2011; Kropp et al. 2006; Flagg et al. 2011; Ambroggio et al. 2009), u ovom radu, uzeta granica uzrasta je od 45 dana i kod dva ispitanika infekcija HSV je registrovana u 31. i 37. danu života.

U periodu od kada je započeta primena aciklovira za lečenje NH, najveću učestalost ima lokalizovani oblik bolesti, oko 45%, potom encefalitis sa 30%, a najmanja je učestalost diseminovane bolesti 25% (Arvin et al. 2011; Kimberlin et al. 2001). Za razliku od ovih podataka, u našoj studiji najveća je učestalost herpes encefalitisa koji je registrovan kod

72,45% novorođenčadi sa HSV infekcijom. Slično iznetim podacima, velika učestalost herpes encefalitisa, 71,4%, zabeležena je u švajcarskoj studiji (Pascual et al. 2011).

Najteži oblik HSV bolesti, diseminovanu infekciju je imalo sedmero novorođenčadi (24,1%). Ovaj podatak je u skladu sa podacima iz literature, gde se navodi da u eri terapije aciklovirom učestalost ovog oblika je oko 25% (Kimberlin 2004; Jones et al. 2014; Pascual et al. 2011). Prevremeno rođena deca su činila 85,7% novorođenčadi sa diseminovanim oblikom. Sklonost prevremeno rođene dece ka nastanku ove infekcije dobro je proučena i opisana u literaturi (Fluhr et al. 2010; Gantt et al. 2013; Brown et al. 2006). Pneumonija, respiratorni distres i potreba za arteficionom potporom ventilacije, su dominirali u kliničkoj slici diseminovanog herpesa, a ujedno predstavljaju jedne od najčešće prisutnih simptoma ovog oblika NH (Kotzbauer et al. 2014). Pojava hepatosplenomegalije nije registrovana, a njen izostanak može se objasniti akutnošću bolesti, ranim ispoljavanjem kao i značajnim brojem ranih smrtnih ishoda kod diseminovanog herpesa, kod kojih nije došlo do uvećanja jetre. Slično, izostanak hepatomegalije registrovan je i u grupi bolesnika sa smrtnim ishodom uzrokovanim NH od kojih je većina (76,92%) imala diseminovani oblik bolesti. Afekcija jetre kod naših bolesnika manifestovala se znacima fulminantnog hepatitisa, kao i u drugim objavljenim radovima (Abuhasna et al. 2012; Knezevic et al. 2007; Bal et al. 2013). Tri od četiri bolesnika sa smrtnim ishodom imali su diseminovani oblik bolesti i smrtnost u grupi sa ovim oblikom bolesti je 42,9%, što je u skladu sa podacima iz literatura (Kimberlin et al. 2001).

I u ovom radu potvrđen je značaj PCR metode za dijagnostiku NH. Od 25 bolesnika sa dokazanom infekcijom kod kojih je sprovedeno ovo ispitivanje, kod samo jednog bolesnika PCR je bio negativan (uzorak je uzet nekoliko dana po započinjanju antivirusne terapije). Dobijeni podaci su u skladu sa prethodno navedenim podacima iz literature o visokoj pouzdanosti PCR metode u dijagnostici NH (Kimberlin et al. 1996; Malm et al. 1999). Kod naših ispitanika sa dokazanom infekcijom, pozitivan nalaz u CST je imalo 15 od 20 bolesnika kod kojih je analiza rađena (75%), što odgovara rezultatima u medicinskoj literaturi (Kimberlin et al. 1996; Malm et al. 1999; Weil et al. 2002). HSV-1 infekcija je utvrđena kod 9 (31%) novorođenčadi, dok je infekcija HSV-2 potvrđena kod 16 (55,2%). Učestalost HSV-2

infekcije u našem radu je u skladu sa ranije objavljenim podacima o tipu HSV infekcije novorođenčadi (Kimberlin et al. 2001).

Do letalnog ishoda došlo je kod četvero od 29 novorođenčadi sa dokazanom HSV infekcijom, što ukazuje da je mortalitet od NH 13,8%. Smrtnost u našoj grupi ispitanika je u skladu sa podacima iz Kanade i SAD, kao i iz većine evropskih zemalja (Handel et al. 2011; Kropp et al. 2006; Pascual et al. 2011). Za razliku od podataka u literature, u kojima se teži oblici bolesti sa smrtnim ishodom povezuju sa HSV-2 infekcijom, u našoj grupi smrtnost je bila veća za novorođenčad sa HSV-1 infekcijom (Lopez-Medina et al. 2015).

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. Knežević A, **Martić J**, Stanojević M, Janković S, Nedeljković J, Nikolić Lj, Pašić S, Janković B, Jovanović T. Disseminated neonatal herpes caused by herpes simplex virus types 1 and 2. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(2):302-4.
2. Knežević A, **Martić J**, Stanojević M, Janković B, Jovanović T. Neonatal herpes in Serbia: is it a problem or not. *Arch Biol Sci.* 2014; 66(2):517-21.

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Kliničke i laboratorijske osobnosti infekcije izazvane herpes simpleks virusom kod novorođene dece**” kandidata mr dr Jelene Martić predstavlja originalni naučni doprinos u oblasti infekcije HSV kod novorođene dece u našoj sredini. Ovim istraživanjem sveobuhvatno su sagledane su razmere problematike NH u našoj sredini, procenjena učestalost i detaljno opisane kliničke i laboratorijske osobnosti infekcije. Navedeni rezultati ove doktorske teze predstavljaju osnov za predlog plana nacionalnog registra ove bolesti kao i nacionalne strategije njene prevencije.

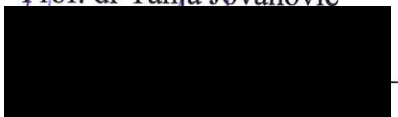
Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Jelene Martić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.04. 2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Tanja Jovanović



Prof. dr Srđan Pašić



Prof. dr Sviatlana Maglajić Đukić



Mentor:

Prof. dr Borisav Janković



Komentor:

Prof. dr Aleksandra Knežević

