

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ

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

Одлуком Наставно научног већа Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, бр. 01-5586/3-15 од 03.06.2015. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Драгане Савић, под називом:

„Значај одређивања солубилног CD14 подтипа- пресепсина у трахеалном аспирату у диференцијалној дијагнози инфекције новорођенчета ”

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

- 1. Проф. др Јасна Јевђић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник комисије;
- 2. Проф. др Марија Лукач**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Дечија хирургија, шеф катедре за ужу научну област Неонатологија, члан комисије;
- 3. Доц. др Јелена Пантић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан комисије.

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Драгана Савић, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду теме докторске дисертације.

2.1. 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 децет (10), 27.05.2015.год. Тема завршног рада била је „Утицај асистираних репродукција на морбидитет новорођене деце“.

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

Има шест 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). Завршила је трећу годину Академских докторских студија.

Члан је лекарске коморе.

Удата је. Мајка једног детета.

До сада је објавила укупно 4 рада *in extenso* у иностраним и домаћим часописима (при чему је у једном раду први аутор, а у 3 рада је коаутор), од којих су сва 4 са *SCI (Thomson Reuters)* листе.

Рад са *SCI* листе у којем је кандидат први аутор:

Savić DM, Stojanović ND, Stanković VD, et al. Subcutaneous fat necrosis in newborns. Med Glas (Zenica). 2012;9(2):429-31. IF 0,202 M23-3 boda

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Значај одређивања солубилног CD14 подтипа- пресепсина у трахеалном аспирату у диференцијалној дијагнози инфекције новорођенчета“

Предмет:

Предмет овог истраживања би био утврђивање значаја одређивања солубилног CD14 подтипа пресепсина као маркера инфламације код новорођене деце. Одређивање пресепсина у трахеалном аспирату код интубиране новорођенчади, које се сада у свакодневној клиничкој пракси не ради, као маркера системске инфламације неонатуса и локалне инфламације- пнеумоније, могли би бити од користи у раној дијагнози неонаталне инфекције. Утврђивањем *Cut- off* вредности пресепсина у трахеалном аспирату код неонаталне сепсе и неонаталне пнеумоније, постигао би се напредак у ранијем препознавању неонаталне инфекције, што би омогућило бољу прогнозу и адекватно праћење болесника након спроведеног лечења.

Хипотезе:

- постоји повезаност између анамнестичких података и настанка неонаталне инфекције
- постоји повезаност између клиничка процене и настанка неонаталне инфекције
- постоји пораст вредности пресепсина добијеног из плазме код новорођенчета у неонаталној сепси у првом дану обољевања
- постоји пораст вредности CRP и PCT добијеног из серума новорођенчета оболелог од неонаталне сепсе у другом дану
- постоји пораст вредности пресепсина добијеног из трахеалног аспирата код интубираног новорођенчета са неонаталном сепсом и новорођенчета са пнеумонијом
- постоји пад вредности пресепсина у испитиваним медијумима (плазма и трахеални аспират) са излечењем болести- пресепсин има већу осетљивост и специфичност у дијагнози сепсе као нови биомаркер и бољи је предиктор исхода сепсе.
- постоји разлика у нивоу пресепсина добијеног из трахеалног аспирата у пнеумонијама изазваним Грам позитвним (Г+) и Грам негативним (Г-) бактеријама
- постоји корелација клиничке процене (аускултаторни налаз) неонаталне пнеумоније и вредности пресепсина из трахеалног аспирата

- постоји корелација између радиолошке процене неонаталне пнеумоније и пресепсина добијеног из трахеалног аспирата

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио рад у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Savić DM, Stojanović ND, Stanković VD, et al. Subcutaneous fat necrosis in newborns. Med Glas (Zenica). 2012;9(2):429-31. IF 0,202 **M23-3 boda**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Инфекција новорођенчета, упркос примене широког спектра антибиотика, још увек је чест узрок морбидитета и морталитета новорођенчади. Бројни су фактори који су у тесној вези са високом остљивошћу новорођенчета на инфекције. Пре свих треба поменути прематуритет, што подразумева незрелост имунског система. Такође су значајни и фактори од стране мајке (инфекције, фебрилност у последњем триместру) и инвазивне процедуре у првим данима живота, као што је катетеризација умбиликалних крвних судова, интубација, механичка вентилација, апликација сурфактанта и др.

Неонатална сепса (НС) је клинички синдром који настаје као последица 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. Зато је рана дијагноза изузетно важна како би се започело адекватно лечење. Код претерминске новорођенчади имунодефицијенција је тежа и пролонгирана, што повећава ризик за генерализовану инфекцију.

У циљу прецизног и брзог постављања дијагнозе неонаталних инфекција потребно је уз клинички преглед одредити и вредности појединих маркера инфламације. До сада су се углавном користиле вредности маркера из серума или плазме. Са развојем нових технологија указала се могућност детектовања маркера инфламације и из других медијума као на пример ликвора, трахеалног аспирата.

Учињене су бројне студије како би се одредио најспецифичнији и најсензитивнији маркер инфламације новорођенчета. Једна од њих је показала да су се 3 маркера интерлеукини 6 и 8 (IL6, IL 8) и G- CSF (енгл *growth colony stimulating factor*) издвојила као значајани маркери у

постављању ране дијагнозе неонаталне инфекције, код новорођенчади хоспитализоване у јединицама интензивне неонаталне неге (ЈИНН).

Најчешће коришћени маркери су С реактивни протеин (CRP) и прокалцитонин (PCT). У већини студија саветује се паралелно узимање и контролисање вредности ових реактаната акутне фазе.

CD14 је гликопротеин који се експримира (изражава) на површини мембране макрофага, моноцита и гранулоцита. Улогу остварује као рецептор липополисахарида бактерија (LPS). Настали комплекс LPS- CD14 се ослобађа у циркулацију. Под дејством плазма протеазе, подстиче се стварање солубилног CD14 под типа (sCD14- ST) или пресепсина. Вредности плазма пресепсина посебно расту у сепси, и то значајније више него у току СИРС- а (системског инфламаторног одговора). Забележена је и висока корелација са процесима фагоцитозе и разградње под дејством лизозомалних ензима бактерија и микроорганизама. Пресепсин се показао и као добар дијагностички, али и прогностички маркер касне неонаталне сепсе. Добијена вредност пресепсина не зависи од гестационе старости новорођенчета.

Код новорођене деце, посебно мале телесне масе, некада је тешко узети потребну количину крви за анализу. Та количина је минимално 0,5 ml крви, само за ову анализу. За додатне анализе, некада је потребно узети и до 3 ml крви, што у случају чешћег понављања може довести до анемије или погоршања постојеће анемије. Како су неонаталне сепсе често праћене респираторном инсуфицијенцијом код новорођене деце, та деца често захтевају и механичку вентилацију.

Изналажење нових медијума из којих ће се детектовати маркери неонаталне сепсе је од велике важности, посебно ако се додатно мануелно и хемодинамски не оптерећује болесно новорођено дете.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Вредности пресепсина, као маркер инфламације, добијене из серума или плазме се показао врло поузданим за рану дијагнозу, али и праћење тока болести. Пресепсин се показао и као добар дијагностички, али и прогностички маркер касне неонаталне сепсе. Одређивањем пресепсина у трахеалном аспирату код интубиране новорођенчади, као маркера системске инфекције неонатуса и локалне инфекције- пнеумоније, могли би бити од користи у раној дијагнози неонаталне инфекције.

Циљеви и хипотезе студије

Циљеви студије су:

1. Утврдити значај солубилног CD14 подтипа пресепсина као маркера инфламације код новорођене деце
2. Утврдити значај одређивања пресепсина у трахеалном аспирату код интубиране новорођенчади, као маркера системске инфекције неонатуса и локалне инфекције-пнеумоније
3. Утврдити *Cut-off* вредности пресепсина у трахеалном аспирату код неонаталне сепсе и неонаталне пнеумоније

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Највећи број досадашњих истраживања у овој области се односио на одређивање вредности маркера инфламације (CRP и PCT) из серума. A.Enguidz и сарадници саветују паралелно узимање и контролисање вредности ових реактаната акутне фазе.

Учињене су бројне студије како би се одредио најспецифичнији и најсензитивнији маркер инфламације новорођенчета. Brenta A Chang и сарадници наводе да су се 3 маркера интерлеукини 6 и 8 (IL6, IL 8) и G- CSF (engl *growth colony stimulating factor*) издвојила као значајани маркери у постављању ране дијагнозе неонаталне инфекције, код новорођенчади хоспитализоване у јединицама интензивне неонаталне неге (ЖИНН).

У циљу прецизног и брзог постављања дијагнозе неонаталних инфекција потребно је уз клинички преглед одредити и вредности појединих маркера инфламације. До сада су се углавном користиле вредности маркера из серума или плазме. Са развојем нових технологија указала се могућност детектовања маркера инфламације и из других медијума као на пример ликвора. Stubljар D и сарадници су одређивањем вредности пресепсина из ликвора, код новорођенчади оболеле од менингитиса, показали да се пресепсин издвојио као дијагностички прецизнији маркер у поређењу са до сада коришћеним стандардима одређивања вредности леукоцита и протеина у ликвору.

Michele Mussar и сарадници наводе да вредности плазма пресепсина посебно расту у сепси, и то значајније више него у току СИРС- а (системског инфламаторног одговора). Забележена је и висока корелација са процесима фагоцитозе и разградње под дејством

лизозомалних ензима бактерија и микроорганизама. Добијена вредност пресепсина не завици од гестационе старости новорођенчета.

Пресепсин се показао и као добар дијагностички, али и прогностички маркер касне неонаталне сепсе, наводе Roggi С и сарадници.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Клиничко опсервациона, аналитичка студија по типу „случај контрола“. Биће спроведена проспективна студија у периоду 01.03.2015.год.- 01.03.2016.год.

Популација која се истражује

У истраживање ће бити укључена интубирана новорођена деца хоспитализована у ЈИНН Центра за неонатологију, Клинике за педијатрију, КЦ Крагујевац. То су хоспитализована витално угрожена новорођена деца са територије централне и југо- западне Србије (из 11 породилица), са гестационом старашћу већом од 24 недеље. Истраживање обухвата 60 новорођене деце, подељених у 2 основне групе:

1. Циљна група: интубирана новорођена деца са позитивном анамнезом (даље у тексту) и клиничким знацима неонаталне инфекције
2. Контролна група: интубирана новорођена деца без позитивне анамнезе (даље у тексту) и без клиничких знакова неонаталне инфекције.

За истраживање постоји одобрење Етичког одбора КЦ „Крагујевац“.

Узорковање

Истраживање обухвата 60 интубиране новорођене деце, разврстане у циљну или контролну групу према претходно описаним критеријумима.

Из испитивања ће бити искључена превремено рођена деца гестационе старости мање од 24 недеља и новорођена деца која се у првом дану хоспитализације преведу у другу установу (нпр хируршка интервенција,...).

Клинички знаци неонаталне сепсе који ће бити праћени код деце су:

I) **Знаци могуће неонаталне сепсе (НС)** (неспецифични знаци у одсуству елемената системског инфламаторног одговора (СИРС)):

Најчешћи знаци:

Респираторни дистрес (*RD*) или респираторни дистрес синдром (*RDS*)/ Апнеа
Повећане потребе за артефицијелном дисајном потпором и /или повећаним FiO_2
Компромитована микроциркулација (успорено капиларно пуњење >3 секунде)
Анорексија/ повраћање/ интолеранција ентералног уноса
Дистензија абдомена
Необјашњива жутица (коњугована или некоњугована)
Поремећаји свести/ конвулзије
Склерем

II) **Знаци вероватне НС** (знаци системског инфламаторног одговора). Системски инфламаторни одговор (СИРС) подразумева најмање 2 од следећих критеријума од којих један мора бити фебрилност или одступање броја леукоцита (*Le*)(Табела бр 1).

Табела бр 1. Критеријуми за дијагнозу СИРС

Поремећај	Узраст новорођенчета (дана)	
	0-7	8-28
Фебрилност	> 38,0 ⁰ С (> 38,5 ⁰ С)*	
Хипотермија	<36,0 ⁰ С	
Тахикардија или брадикардија	> 180/мин** < 100/мин**	
Тахипнеја (респ/мин)	> 40	> 50
Систолна ТА (mmHg/kPa)	< 65/8,7	< 75/10,0
Леукоцитоза (<i>Le</i> x 10 ⁹ /л)	> 30,0	> 19,5
Леукопенија (<i>Le</i> x 10 ⁹ /л)	< 7,5	< 5,0

ТА : артеријски крвни притисак

*ректална температура, поузданији критеријум је фебрилност >38,5⁰С

**континуирано се одржавају > 30 мин у одсуству урођене срчане мане, болних стимулуса или примене бета-блокатора

Табела је преузета из Националног водича за основно и специјализовано збрињавање новорођенчета (Николић Т., Јанковић Б. Перинаталне инфекције. У: Јанковић Б, editor: Национални водич за основно и специјализовано збрињавање новорођенчета, Београд: Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, 2010: 185-92).

Анамнестички подаци који ће бити праћени су фактори од стране мајке:

- Хориоамнионитис
- Превремена руптура плодних овојака (значајан је број сати)
- Превремени порођај
- Повишена телесна температура мајке у последњем триместру
- Инфекција мајке у последњем триместру

Посебно ће бити обрађене и демографске карактеристике, које могу бити повезане са неонаталном сепсом, како би се што боље сагледали узроци болести.

Демографске карактеристике значајне за истраживање су:

- Порођајна телесна маса (ПТМ) у грамима
- Гестациона старост (ГС) у недељама
- Пол (мушки или женски)
- Начин порођаја (царски рез, вакум екстракција, форцепс екстракција или вагинални порођај)
- Дужина транспорта (у сатима)
- Начин транспорта (санитет, од себе, ка себи)

Варијабиле које се мере у студији

Све анализе (из периферне крви и трахеалног аспирата) радићемо у истом дану (између 1. и 2. дана хоспитализације).

1. За одређивање вредности серумских маркера пунктираћемо периферну вену (2ml) крви.
2. Биохемијске маркере инфламације анализираћемо у Центру за лабораторијску дијагностику КЦ Крагујевац, следећим методама:
 1. CRP имуно- турбидиметријским тестом на апарату AU 400,
 2. PCT електро- хеми- луминесцентни имуно тест на апарату COBAS e 411,
 3. пресепсин (из плазме и трахеалног аспирата) хеми- луминесцентни ензимски имуно тест на PATHFAST (Mitsubishi Medience).
3. Трахеални аспират ћемо добијати лаважом у стерилним условима са 2 ml 0,9%NaCl у време уобичајене тоалете тубуса помоћу „Mucus suction set“ (FG 6 или 8 зависно од величине тубуса) фирме Protos medical. Добијени садржај, у стерилним условима се пресипа у епрувету за биохемијске анализе, у којој ће се, пре одређивања пресепсина, центрифугирати у апарату ROTOFIX 32 A, 3000 обртаја, 15 минута Службе за лабораторијску дијагностику, КЦ Крагујевац. Из добијеног узорка ће се одређивати вредности пресепсина.
4. Трахеални аспират за микробиолошки преглед ће се узимати истог дана, при наредној тоалети, такође у стерилним условима, истим поменутиим сетом без додавања 0,9%NaCl. Садржај се носи у микробиолошку лабораторију КЦ Крагујевац на даљу анализу.
5. Остале анализе:
 - I. Број леукоцита и тромбоцита одређиваћемо из капиларне крви, апаратом NIHON KONDEN Celltae E
 - II. Гасне анализе одређиваћемо из капиларне крви апаратом GEM Premier 3000
 - III. Однос незрелих (несегментованих) и зрелих неутрофила (engl *I/T ratio*) одређиваћемо из размаза периферне крви, обојене Giemsa и May Gryenwald бојама, под микроскопом NIHON ECLIPSE E 400
 - IV. Рендген графика плућа или Babygram (према индикацијама) апаратом Mobileart Eco, Schimadzu
 - V. При пријему ће се узимати крв за хемокултуру која се анализира у Микробиолошкој лабораторији КЦ Крагујевац

Снага студије и величина узорка

Величина групе за ову студију ће се одређивати на основу жељене снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа од 5%, и разлике у учесталости (код категоријских варијабли) или средњој вредности (код континуалних варијабли) фактора ризика. У предходним испитивањима показана је значајна разлика у измереним вредностима пресепсина у плазми код пацијената без присутне инфекције ($294,2 \pm 121,4$) и пацијената са присутном сепсом ($817,9 \pm 572,7$) (9). На основу претходно наведене очекиване снаге студије и вероватноће грешке првог типа, биће потребно најмање 9 пацијената у експерименталној и 18 пацијената у контролној групи (G^* power ver. 3.1.5, двосмерни Wilcoxon Mann Witney тест, однос између испитиваних група 1:2). Ово ће бити прва студија којом ће се одређивати вредности пресепсина у трахеалном аспирику у диференцијалној дијагнози инфекције новорођенчета.

Статистичка обрада података

Подаци о основним карактеристикама испитаника биће обрађивани и приказани методама дескриптивне статистике. Користиће се средње вредности $\pm SD$ за континуалне варијабле и учесталост (проценти) за категоријске варијабле. Од параметријских тестова користиће се Student's t тест за утврђивање разлика у просечној вредности за континуалне варијабле под условом да је нормална расподела вредности, односно његова непараметријска алтернатива Mann-Whitney тест уколико подаци не прате нормалну дистрибуцију. Разлике између група у учесталости појединих категорија утврђиваће се χ^2 -квадрат тестом односно Fisher-овим тестом стварне вероватноће ако је учесталост мала.

Утврђивање могућности коришћења вредности пресепсина из плазме и трахеалног аспирику као маркера неонаталне инфекције испитаће се одређивањем површине испод криве - AUROC (*Area Under Receive Operating Characteristic Curve*) и утврдити да ли се она статистички значајно разликује од референтна вредност. За оптимални ниво одлучивања (*cut off*) узима се она вредност обележја за коју је производ сензитивности и специфичности максималан.

Потенцијални предиктори настанка неонаталних инфекција утврђиваће се бинарном логистичком регресијом, а јачина повезаности изражавати вредностима сировог и коригованог односа могућности (*Odds ratio*) са припадајућим интервалом поверења од 95%.

По идентификацији појединачних фактора ризика, биће испитана и њихова интеракција. Сви подаци ће бити анализирани коришћењем статистичког програма SPSS верзија 20.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

1. Повишен ниво пресепсина у трахеалном аспирату, у првом дану, код новорођене деце са позитивном анамнезом и клиничком сликом неонаталне инфекције
2. Повишене вредности пресепсина у трахеалном аспирату код неонаталних бактеријских пнеумонија, и те вредности ће бити у корелацији са клиничким и рентгенолошким налазом
3. Код новорођене деце са позитивном анамнезом и клиничком сликом неонаталне инфекције очекује се и повишен ниво пресепсина у плазми у првом дану
4. CRP је специфичан али не сензитиван маркер у дијагностиковању ране инфекције. Није поуздан у диференцијалној дијагностици СИРСа и НС- а
5. PCT је сензитивнији маркер од CRP- а, али мање сензитиван од пресепсина у раним инфекцијама новорођене деце
6. Референтне вредности пресепсина у трахеалном аспирату код новорођене деце која болују од аспирационе или друге пнеумоније
7. Леукоцити (Le) и леукоцитарна формула (LF) су непоуздани маркери за постављање коначне дијагнозе неонаталних инфекција
8. У контролној групи неће бити пораста нивоа биохемијских маркера, као ни пресепсина у трахеалном аспирату
9. Добиће се нова неинвазивна метода у детекцији неонаталне инфекције

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Инфекција новорођенчета, упркос примене широког спектра антибиотика, још увек је чест узрок високог морбидитета и морталитета новорођенчади. До сада су се уз налаз хемокултуре, за дијагнозу, користили маркери инфламације добијени из серума или плазме новорођенчета. Код новорођене деце, посебно мале телесне масе, некада је тешко узети потребну количину крви за анализу. Та количина је минимално 0,5 ml крви, само за ову анализу. За додатне анализе, некада је потребно узети и до 3 ml крви, што у случају чешћег понављања може довести до анемије или погоршања постојеће анемије. Како су неонаталне сепсе често праћене респираторном инсуфицијенцијом, та деца често захтевају и механичку

вентиляцию. Изналажење нових медијума из којих ће се детектовати маркери неонаталне сепсе је од велике важности, посебно ако се при узорковању материјала додатно мануелно и хемодинамски не оптерећује болесно новорођено дете.

Циљ истраживања је поређење серумских вредности пресепсина, као и вредности пресепсина добијеног из трахеалног аспириата, између новорођенчади оболеле од сепсе и новорођенчади код којих сепса није потврђена.

У студију ће бити укључено 60 новорођене деце, од којих ће најмање 9 бити новорођена деца са позитивном анамнезом или присутним знацима неонаталне сепсе. Методом хеми-луминесцентни ензимски имуно тест на PATHFAST ће се одређивати вредности пресепсина из плазме и трахеалног аспириата и поредити са истим вредностима добијеним код новорођенчади из контролне групе.

Очекујемо да добијемо повишен ниво пресепсина у трахеалном аспириату интубиране новорођене деце са позитивном анамнезом и клиничком сликом неонаталне инфекције, уколико та новорођенчад „развијају“ сепсу, и/или локализовану инфекцију- пнеумонију. Очекујемо да ћемо овим сазнањем раније детектовани интрахоспиталне неонаталне инфекције. Такође се очекује повишен ниво пресепсина у плазми, у првом дану неонаталне сепсе, а С реактивног протеина (engl C reactive protein- CRP) и прокалцитонина (engl procalcitonin- PCT) у другом дану.

Очекивани закључак би био да је пресепсин најбољи маркер неонаталне инфекције (трахеални аспират за пнеумонију, плазма за неонаталну сепсу,...) и да је бољи прогностички знак излечења инфекције од до сада рутински коришћених маркера (CRP, PCT).

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже Проф. др Зоран Игрутиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Педијатрија- неонатологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Јасна Јевђић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник комисије;

2. **Проф. др Марија Лукач**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Дечија хирургија, шеф катедре за ужу научну област Неонатологија, члан комисије;

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

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Драгане Савић, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ поређење серумских вредности пресепсина, као и вредности пресепсина добијеног из трахеалног аспирата између новорођенчади оболеле од сепсе и новорођенчади код којих сепса није потврђена.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Драгане Савић бити од великог научног, практичног и клиничког значаја, јер би нови резултати о потенцијалним показатељима инфекције из плазме и трахеалног аспирата интубиране новорођене деце, могли бити од користи у раној дијагнози, прецизнијем и адекватном лечењу новорођенчади оболеле од неонаталне инфекције, што би довело до бољег исхода лечења и адекватног праћења тока болести.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу, да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Драгане Савић под називом: **„Значај одређивања солубилног CD14 подтипа- пресепсина у трахеалном аспирату у диференцијалној дијагнози инфекције новорођенчета ”** и одобри њену израду.

1. **Проф. др Јасна Јевђић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник комисије;

2. **Проф. др Марија Лукач**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Дечија хирургија, шеф катедре за ужу научну област Неонатологија, члан комисије;

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

У Крагујевцу, 22.06.2015.