

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

Број	05.12.19		
Организација	05	Број	15403/3-3
Служба		Број	
Број		Број	

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-754/15 од 02.10.2019. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др Марије Јовичић**, под називом:

"Предиктори смртог исхода код ране неонаталне сепсе"

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, председник;
2. **Доц. др Александра Симовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Педијатрија*, члан;
3. **Проф. др Милош Јешић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Педијатрија - неонатологија*, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат др Марија 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 Марија Јовичић (рођена Јанковић), рођена је 31.10.1979. године у Београду. Медицински факултет уписала је у Београду школске 1998/1999. године, где је и дипломирала 2006. године. Специјализацију из области Педијатрије уписала је школске 2010/2011. година. Специјалистички испит из педијатрије положила је 2014. године. Студент је треће године Докторских академских студија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија.

Од фебруара 2008. године до новембра 2014. године радила је као лекар опште медицине у Дому здравља Земун, а потом до јула наредне године, као специјалиста педијатрије у служби педијатрије. Од јула 2015. године, запослена је у Институту за неонатологију у Београду на пословима специјалисте педијатрије на Одељењу полуинтензивне и интензивне неонаталне неге.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Предиктори смртног исхода код ране неонаталне сепсе“

Предмет: Утврдити релевантне потенцијалне предикторе смртног исхода код новорођенчади са раном неонаталном сепсом.

Хипотезе:

- Постоји значајна корелација између одређених фактора од истраживачког интереса и лошег исхода код новорођенчади са раном сепсом
- Превремено рођена новорођенчад и неонатуси ниске телесне масе на рођењу са раном неонаталном сепсом под већим су ризиком од смртног исхода
- Потенцијални узрочници ране неонаталне сепсе и њихова учесталост разликују се код припадника из испитиваних група
- Постоји статистички значајна веза између вредности појединих лабораторијских и клиничких параметара, као и ултрасонографских налаза код новорођенчади са раном сепсом и леталног исхода

- Постоји сигнификантна корелација између показатеља хемодинамског стања и нежељеног исхода код новорођенчади са раном сепсом
- Одређена пренатална стања мајке значајно утичу на пораст ризика од леталног исхода код новорођенчади са раном сепсом.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, др Марија Јовичић, објавила је рад у целини у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

- **Jovicic M, Folic M, Jankovic S.** Early Onset Neonatal Sepsis. Ser J Exp Clin Res. 2019; doi:10.2478/sjecr-2019-0041. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Неонатална сепса представља животну угрожавајуће стање које је удружено како са карактеристичним хемодинамским променама, тако и одређеним клиничким манифестацијама, а изазвано је специфичним одговором домаћина на присуство микроорганизама или њихових токсина у крви током првих 28 дана живота. Сходно актуелним подацима релевантним за педијатријску групу болесника, дијагноза сепсе се може поставити уколико код пацијента постоји системски инфламаторни одговор у присуству, или као последица инфекције. Системски инфламаторни одговор постоји уколико су присутна најмање 2 од следећа 4 критеријума: ректална температура већа од 38,5°C или мања од 36°C, адекватно верификована тахикардија или брадикардија, средња фреквенција дисања изнад 2 стандардне девијације (SD) у односу на нормалну вредност за узраст или механичка вентилација и број леукоцита снижен или повишен у односу на нормалне вредности за узраст (или више од 10% незрелих форми неутрофила). Инфекција, пак, постоји уколико је доказана потврдом присуства узрочника, или присуством одређеног клиничког синдрома који указује на инфекцију.

Неонатална сепса се сматра једним од водећих узрока морбидитета и морталитета у новорођеначком периоду. Према времену настанка, неонатална сепса може бити рана, уколико настаје у прва 72 часа од рођења и последица је вертикалне трансмисије, и касна сепса у којој се извор инфекције налази најчешће у окружењу, а настаје након трећег дана живота.

Микроорганизми који доводе до ране сепсе обично су они који колонизују генитоуринарни тракт, укључујући амнионску течност, плаценту, цервикс или вагинални канал. Најчешћи узрочник ране сепсе је *Streptococcus* групе В (*GBS*), док је *E.coli* најчешћи узрок морталитета.

Утицај поједних потенцијалних фактора ризика на појаву ране неонаталне сепсе испитиван је извесној мери. Међутим, обзиром на и даље присутне бројне непознанице у домену потенцијалних предиктора смртог исхода код ране неонаталне сепсе, а нарочито у посебним популацијама новорођенчади какве су превремено рођена деца или деца са ниском телесном тежином на рођењу, превентивни поступци и на пољу модерне медицине још увек нису јасно и прецизно дефинисани, што клиничаре ставља пред низ недоумица и отвара врата новим испитивањима.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај овог истраживања се огледа у потенцијално новим сазнањима о чиниоцима који могу да доведу до леталног исхода у карактеристичним популацијама новорођенчади, што би могло бити од посебног значаја за неонатологе и педијатре запослене у неонаталним јединицама у домену креирања стратегије примене правовремених корективних мера за спречавање настанка смртог исхода односно успешнијег лечења ове вулнерабилне популације најмлађих пацијената.

Примарни циљ истраживања је утврдити потенцијалне предикторе смртог исхода код новорођенчади са раном неонаталном сепсом. У складу са овим општим циљем, постављени су и следећи специфични циљеви:

- Испитати са посебном пажњом утицај превременог рођења и ниске телесне масе на рођењу на смртни исход код новорођенчади са раном неонаталном сепсом
- Индеификовати, а потом анализирати учесталост узрочника ране неонаталне сепсе код припадника из испитиваних група
- Анализирати вредности појединих биохемијских маркера, као и ултрасонографских налаза и показатеља хемодинамског стања код новорођенчади са сепсом код којих је дошло до смртог исхода односно код неонатуса са сепсом која су преживела болничко лечење
- Испитати повезаност карактеристичних пренаталних стања мајке са ризиком од нежељеног исхода код новорођенчади са сепсом.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Поједина досадашња истраживања базирала су се на верификацији потенцијалних чиниоца који могу да утичу на развој ране неонаталне сепсе. Фактори ризика за појаву ране неонаталне сепсе могу бити у корелацији како са аспектима везаним за мајку, тако и оним удруженим са самим плодом. Фактори ризика од стране мајке, као што су конзумирање контаминиране хране, процедуре током трудноће (*cerclage*, амниоцентеза), *GBS* вагинална колонизација и *GBS* бактериурија, односно чиниоци везани за плод, као

што су мала тежина на рођењу, превремено рођење, неодговарајући иницијални избор антибиотика, присуство шока и менингитиса, само су неки од чинилаца који могу допринети порасту ризика настанка овог патофизиолошког ентитета, али и смртног исхода код новорођенчади са раном сепсом. Свеобухватан приступ палети потенцијалних предиктора смртног исхода код ране неонаталне сепсе још увек је недовољно прецизно сагледан и анализиран.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Клиничка опсервациона студија типа случај/контрола, усађена у ретроспективно-проспективну кохортну студију. За ово истраживање постоји сагласност Етичког одбора Института за неонатологију у Београду.

2.7.2. Популација која се истражује

У истраживању ће учествовати новорођенчад са раном сепсом која су лечена на одељењима интензивне и полуинтензивне неге Института за неонатологију у Београду. Истраживање ће интегрисати две групе испитаника: групу случајева, коју ће чинити новорођенчад са раном сепсом код којих је дошло до смртног исхода, и групу „контрола“, која ће обухватати новорођенчад са сепсом сличних одређених карактеристика (пола) са пацијентима из претходно наведене истраживачке групе која су преживела болничко лечење и која су отпуштена из болнице као излечена.

Дијагностички и терапијски приступ септичном стању биће спроведен независно од ове студије, према важећим болничким протоколима и актуелним водичима добре праксе везаним за централну тематику овог истраживања.

У студији ће учествовати новорођенчад која испуњавају следеће критеријуме за укључивање: (1) дијагностикована сепса у прва 72 часа живота, (2) позитивни налаз хемокултуре и/или ликвора. Критеријуми за искључивање пацијента из клиничког испитивања биће следећи: (1) присуство мајор конгениталних аномалија, (2) непотпуна медицинска документација, (3) повреда протокола студије.

2.7.3. Узорковање

У студији ће бити коришћен тзв. „згодни“ узорак, а како би се смањио утицај склоности истраживача, узорак ће бити консекутиван, тј. интегрисаће све пацијенте који испуњавају критеријуме за укључивање лечене у периоду 01.01.2013. до 01.01.2020. године. Подаци ће се прикупљати проспективно, али и анализирати ретроспективно, из историја болести пацијената.

2.7.4. Варијабле

Смртни исход код пацијената са раном неонаталном сепсом, утврђен на основу увида у историју болести представљаће варијаблу од посебног истраживачког интереса (зависна варијабла). У домену чинилаца од потенцијалног сигнификантног утицаја (независне варијабле) анализираће се: начин порођаја (природни или оперативни пут), време руптуре плодних овојака, пренатална примена кортикостероида, доступне микробиолошке анализе мајке (налази цервикалних, вагиналних брисева, налаз уринокултуре...) и доступни антибиограми, начин остваривања трудноће (природна или из вантелесне оплодње), телесна маса на рођењу (одговарајућа маса за телесну доб, мала односно велика за гестациону доб), *Apgar score* у 1. и 5. минути, гестациона недеља на рођењу, вредности телесне температуре на пријему у интензивну или полуинтензивну негу Института за неонатологију, примена сурфактанта, верификовани микробиолошки узрочник ране неонаталне сепсе са антибиограмом, избор и дужина примене антибиотика прописаног пацијенту за лечење сепсе, врста респираторне потпоре новорођенчета (механичка вентилацији или неинвазивна респираторна потпора), вредности лактата, средњег артеријског притиска и диурезе новорођенчета, иницијални хематолошки и биохемијски параметри од истраживачког интереса (вредности леукоцита, тромбоцита, леукоцитарна формула, као и однос незрелих форми према укупном броју неутрофила, Ц реактивни протеин (CRP), вредности гасних анализа и ацидо-базног статуса), ултразвучни налаз ЦНС-а, радиографски налаз срца и плућа, пренатална стања/болести мајке (хроничне болести односно болести и стања повезана са трудноћом). Такође, у посебном домену (потенцијално збуњујуће варијабле), биће анализирани чиниоци као што су: старост мајке, пол новорођенчета код кога је дијагностикована рана неонатална сепса, примена реанимационих мера по рођењу, просечан унос протеина и липида преко парентералне исхране, просечне вредности гликемије, електролита и просечан интравенски унос глукозе (изражен у *mg/kg/min*), време почетка *per os* уноса, као и просечан волумен obroка који новорођенче толерише, вредности осталих биохемијских параметара (уреа, креатинин, протеини, албумин и билирубин), врста и просечне вредности инотропне потпоре. Све независне и збуњујуће варијабле ће бити утврђене увидом у медицинску документацију (анамнезни лист новорођенчета, Отпусна листа из породилишта и медицинска документација из историје болести Института за неонатологију у Београду).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0,05 за двосмерно тестирање нулте хипотезе *t*-тестом и минималне разлике у телесној маси на рођењу између компарираних група од

истраживачког интереса од 0,82 kg, уз стандардну девијацију мерења од 0,64 kg. Групе ће бити формиране као два пута већи број контрола у односу на случајеве. Полазећи од ових параметара, на основу програма G-power 3.1.2 произилази да је потребно укупно 38 пацијената.

2.7.6. Статистичка обрада података

Прикупљени подаци о основним карактеристикама испитаника биће адекватно унети у компјутерску базу података, а потом ће бити обрађени и приказани методама дескриптивне статистике. За континуалне варијабле биће коришћене средње вредности \pm стандардна девијација, а за категоријске варијабле, релативна фреквенца (учесталост). За одређивање нормалности расподеле нумеричких података биће коришћени Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тест. Студентовим t-тестом за независне узорке ће се одредити постојање статистички значајне разлике између упоређиваних група у вредностима континуалних варијабли под условом да је расподела нормална, док ће се у супротном користити непараметарска алтернатива Mann-Whitney U тест. Поређења између категоријских варијабли биће урађена коришћењем χ^2 теста (или Fisher-овим тестом тачне вероватноће код мале учесталости појединих категорија). Разлика ће се сматрати статистички значајном уколико је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5 % ($p < 0,05$). Утицај већег броја варијабли на испитивани дихотомни исход, као и међусобна интеракција потенцијалних предикторских варијабли, биће испитани бинарном логистичком регресијом, а резултати ће бити приказани у виду сировог и прилагођеног односа шанси (Odds Ratio – OR) са припадајућим 95% интервалом поверења. Статистичка обрада података вршиће се употребом SPSS софтверског пакета верзија 18 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, US). Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Ова докторска дисертација ће допринети адекватном препознавању чинилаца који доводе до леталног исхода у посебним популацијама новорођенчади. Како је рана неонатална сепса један од главних фактора морталитета у неонаталном узрасту, како у свету, тако и код нас, резултати ове докторске дисертације могли би остварити значајан допринос на пољу побољшања квалитета идентификације новорођенчади са посебним ризиком од смртог исхода, што би могло бити од посебног значаја у домену креирања стратегије примене правовремених корективних мера за спречавање настанка смртог исхода односно успешнијег лечења ове вулнерабилне популације најмлађих пацијената.

2.9. Очекивани садржај докторске дисертације

Рана сепса је чест узок смртног исхода код деце у неонаталном узрасту, нарочито код оне рођене превремено, односно оне са нижом гестацијом. Фактори ризика за појаву ране неонаталне сепсе могу бити у корелацији како са аспектима везаним за мајку, тако и оним удруженим са самим плодом. Обзиром на и даље присутне бројне непознанице у домену потенцијалних предиктора смртног исхода код ране неонаталне сепсе, превентивни поступци и на пољу модерне медицине нису у потпуности познати, што отвара врата новим клиничким испитивањима.

Студија типа случај/контрола усађена у ретроспективно-проспективну кохортну студију. Групу случајева чиниће новорођенчад са дијагностикованом раном сепсом и леталним исходом, а групу контрола новорођенчад са раном сепсом која су преживела и отпуштена излечена из болнице. У истраживању ће учествовати неонатуси лечени на одељењу интензивне и полуинтензивне неге Института за неонатологију у Београду код којих је постављена дијагноза у складу са присуством релевантних критеријума дефинисања сепсе као и позитивним налазом хемокултуре и/или ликвора. Анализираће се хематолошке, биохемијске и друге релевантне варијабле од потенцијалног интереса код новорођенчади са раном неонаталном сепсом и идентификовати могући предиктори смртног исхода.

Очекује се да ће добијени резултати указати на статистички значајне разлике у вредностима праћених варијабли између групе септичних новорођенчади са леталним исходом и групе оних која су преживела, чиме би у значајној мери допринели адекватном препознавању предикторних чинилаца удружених са развојем нежељеног исхода од истраживачког интереса код новорођенчади са раном неонаталном сепсом и тако бити од изузетног научног, али и практичног значаја на пољу реализације успешног лечења ове популације најмлађих пацијента.

3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације се предлажу проф. др Слободан Јанковић, клинички фармаколог, редовни професор за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и проф. др Марко Фолић, клинички фармаколог, ванредни професор за ужу научну област Клиничка фармација Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Проф. др Слободан Јанковић и проф. др Марко Фолић испуњавају све предвиђене услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Компетентност коментора проф. др Слободан Јанковић огледа се у поседовању стручних и научних квалификација у складу предметом истраживања и планираним методолошким приступом.

- Knezevic-Rangelov S, **Janković S** Accuracy of serum procalcitonin, c-reactive protein and soluble CD14 subtype levels in diagnosis of sepsis in children. *Vojnosanitetski Pregl.* 2019; doi: 10.2298/VSP1801200057K
- **Janković S**, Milovanović D, Ružić Zečević D, Folić M, Rosić N, Vulović D. Consulting clinical pharmacologist about treatment of inpatients in a tertiary hospital in Serbia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72:1541–1543.
- Djordjevic ZM, Markovic-Denic L, Folic MM, Igrutinovic Z, **Jankovic SM**. Health care-acquired infections in neonatal intensive care units: Risk factors and etiology. *Am J Infect Control.* 2015;43(1):86-8.
- Folić N, Folić M, Marković S, Andjelković M, **Janković S**. Risk Factors for the Development of Metabolic Syndrome in Obese Children and Adolescents. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(3-4):146-152.
- Anđelković MV, **Janković SM**, Kostić MJ, Živković Zarić RS, Opančina VD, Živić MŽ, Milosavljević MJ, Pejčić AV. Antimicrobial treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* invasive infections: Systematic review. *J Chemother.* 2019;31(6):297-306.

Компетентност коментора проф. др Марка Фолића такође се огледа у поседовању научних и стручних квалификација од истраживачког интереса, као и у релевантном досадашњем искуству на пољу методолошког приступа у домену откривања потенцијаланих фактора ризика за различите неповољне исходе на пољу лечења болесника.

- Djordjevic Z, **Folic M**, Folic N, Gajovic N, Gajovic O, Jankovic S. Risk factors for hospital infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(10):1073-1080.
- Janković S, Milovanović D, Ružić Zečević D, **Folić M**, Rosić N, Vulović D. Consulting clinical pharmacologist about treatment of inpatients in a tertiary hospital in Serbia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72:1541–1543.
- Djordjevic ZM, Markovic-Denic L, **Folic MM**, Igrutinovic Z, Jankovic SM. Health care-acquired infections in neonatal intensive care units: Risk factors and etiology. *Am J Infect Control.* 2015;43(1):86-88.

- Folić N, **Folić M**, Marković S, Andjelković M, Janković S. Risk Factors for the Development of Metabolic Syndrome in Obese Children and Adolescents. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(3-4):146-152.
- Djordjević Z, **Folić M**, Ninković V, Vasiljević D, Janković S. Antimicrobial susceptibility among urinary Escherichia coli isolates from female outpatients: age-related differences. *Cent Eur J Public Health.* 2019;27(3):245-250.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална фармакологија

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, председник
2. **Доц. др Александра Симовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Педијатрија*, члан
3. **Проф. др Милош Јешић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Педијатрија - неонатологија*, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, кандидат др Марија Јовичић испуњава све услове за одобрење теме за израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

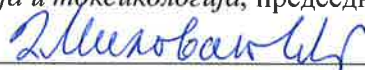
Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација др Марија Јовичић бити од великог научног и практичног значаја како у домену адекватне идентификације потенцијалних предиктора смртног исхода код ране неонаталне сепсе, тако и у погледу креирања стратегије примене правовремених корективних мера за спречавање настанка смртног исхода односно успешнијег лечења ове вулнерабилне популације најмлађих пацијената.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Марије Јовичић, под називом „**Предиктори смртног исхода код ране неонаталне сепсе**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

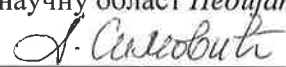
Проф. др Драган Миловановић

Редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, председник



Доц. др Александра Симовић

Доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
за ужу научну област *Педијатрија*, члан



Проф. др Милош Јешић

Вандредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду
за ужу научну област *Педијатрија - неонатологија*, члан



У Крагујевцу,

08.10.2019. године.