

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

**ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

1. Одлука Наставно – научног већа Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 29.10.2014. године, одлуком бр. 01-11320/3-20 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Испитивање фактора ризика за настанак инфекције бактеријом *Campylobacter jejuni* код деце узраста до 2 године" кандидата Даре Јовановић, у следећем саставу:

1. **Доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, председник;
2. **Доц. др Владислав Воларевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;
3. **Проф. др Бранислава Коцић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Микробиологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Даре Јовановић 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 Даре Јовановић под називом „Испитивање фактора ризика за настанак инфекције бактеријом *Campylobacter jejuni* код деце узраста до 2 године", урађена под менторством проф. др Биљане Миљковић-Селимовић, ванредног професора Медицинског факултета, Универзитета у Нишу, ужа научна област Микробиологија и имунологија, представља оригиналну студију која анализира утицај различитих фактора ризика на појаву инфекција бактеријом *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) код деце узраста до две године.

Значај овог истраживања је и ближе и детаљније упознавање различитих фактора ризика на појаву инфекција бактеријом *Campylobacter jejuni*. Нова сазнања о значају *C. jejuni* у хуманој медицини, захтевнија процедура изолације и специфичне потребе за условима раста кампилобактера, као и недовољна опремљеност микробиолошких

лабораторија, утицали су на недовољно проучавање овог микроорганизма на овом поднебљу, нарочито код деце најранијег узраста.

Ова студија доприноси утврђивању преваленце инфекције и фактора који су повезани са инфекцијом *C. jejuni* код деце узраста до две године у Шумадијском округу. Студија је дала прве резултате о учесталости кампилобактериоза, њиховој клиничкој манифестацији, као и о факторима ризика за настанак тежих облика болести са дефинисањем ризичних група, које су и циљне групе деце за евентуалну здравствено-едукативну интервенцију. Резултати упућују на нови начин сагледавања међусобног односа цревних инфекција и атопије у најранијем узрасту, а анализа разлика у хуморалном имунском одговору деце према *C. jejuni* у односу на атопију указује на потребу редефинисања „хигијенске хипотезе“. Истраживање указује на потребу израде националног регистра оболелих, као и плана и програма превенције цревних инфекција уопште.

Ова студија даје допринос у 1) свакодневном раду педијатара, јер указује на велику учесталост дијареја узрокованих кампилобактером код одојчади и мале деце и као и на клиничке манифестације инфекције, што ће омогућити препознавање и боље дијагностиковање саме инфекције; 2) утврђене ризичне групе и предвиђајући фактори омогућавају правовремену и адекватну примену превентивних мера у циљу смањења преваленце инфекције, тежих облика болести и побољшања здравља деце; 3) расветљава однос између атопије и *C. jejuni* инфекције у најранијем узрасту; 4) представља основ за даља истраживања карактеристика имунског одговора одојчади и мале деце према цревним бактеријама у зависности од атопијске конституције.

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

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „PubMed“, „Medline“, „KoBSON“, „SCIndeks“, помоћу следећих кључних речи: „atoru“, „*Campylobacter jejuni*“, „infant“ наилази се на ретке студије сличног дизајна. У овим студијама су применом другачијих методолошких приступа испитивани различити фактори ризика у старијим узрастним групама и код одраслих. Ни једно доступно истраживање до сада се није бавило односом између индивидуланих, демографских, перинаталних и обележја исхране у контексту карактеристика стања здравља детета код кога је утврђена инфекција *C. jejuni* као ни односом хуморалног имунског одговора према *C. jejuni* и атопије у најранијем узрасту.

На основу ових података Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Даре Јовановић, под називом „**Испитивање фактора ризика за настанак инфекције бактеријом *Campylobacter jejuni* код деце узраста до 2 године**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Дара Јовановић рођена је 01.08.1972. године у Прокупљу. Завршила је основну школу и Гимназију у Блацу. На Медицинском факултету Универзитета у Београду дипломирала

је 1999.године. Након завршеног Медицинског факултета 2001. године уписује специјализацију - Микробиологија са паразитологијом на Војномедицинској Академији у Београду, коју завршава 2004. године. Од 2005. године ради као лекар специјалиста у Градском заводу за јавно здравље у Београду. Академске студије – изборно подручје – Народно здравље на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, уписала је 2007. године, а усмени докторски испит положила је у октобру 2008. године.

Запослена је у Градском заводу за јавно здравље у Београду. У свакодневном раду користи рачунар, служи се енглеским језиком и у склопу стручног усавршавања похађала је бројне континуиране едукације. Удата је и мајка једног детета.

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

Кандидат Дара јовановић, остварила је 12,5 бодова по основу радова објављених у целини у међународним или домаћим часописима, бодованих у складу са важећим Законом о високом образовању, Статутом Факултета медицинских наука и правилником о стицању звања наставника Универзитета.

Кандидат је аутор 7 оригиналних научних радова и први аутор у раду објављеном у часопису индексираним на СЦИ листи, чији су резултати саставни део докторске дисертације, чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

1. **Jovanović D**, Ilic N, Miljkvić-Selimović B, Djokić D, Relić T, Tambur Z, Doder R, Kostić G. ***Campylobacter jejuni* infection and IgE sensitization in infant up to two years of age**. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72 (2): in print. **M23=3**
2. Relic T, Begovic-Lazarevic I, Pavlovic N, Ilic N, Kacarevic H, **Jovanović D**, Kostic G, Lazarevic I. **Characteristics of Norovirus infection in Serbia**. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72 (4): in print. **M23=3**
3. Tambur Z, Stojanov I, Konstantinović S, **Jovanović D**, Cenić – Milošević D, Opačić D. **Multirezistencija *Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli* na ispitivane antibiotike poreklom iz ljudi, živine i svinja**. *Zbornik Matice srpske za prirodne nauke* 2010; 118, 27-35. **M51=2**
4. **Dara Jovanović**, Nevenka Ilić, Dragoljub Đokić, Slobodan Tošović, Tijana Relić, Dejan Baskić. **IgM serokonverzija na *Campylobacter jejuni* u prve dve godine života kod dece sa gastrointenstinalnim simptomima**. *Med. čas.* 2011; 45(1):24-28. **M52=1,5**
5. Tijana Relić, Nevenka Ilić, Dragoljub Đokić, Gordana Kostić, Vesna Veličković, **Dara Jovanović**, Slobodan Tošović, Dejan Baskić **RSV infekcija kod dece uzrasta do 2 godine**. *Med. čas.* 2011; 45(3):9-15. **M52=1,5**

6. **Jovanović Dara**, Opacic Dolores, Tambur Zoran, Doder Radoje, Kulisic Zoran, **Prevalence of *Salmonella* serotypes in food and water in Belgrade area.** *HealthMed*, 2013; 7(2):629-635. (ISSN:1840-2291)
7. S Ivic-Kolevska, B Miljkovic-Selimovic, B Kocic, **D Jovanović**, Z Milosevic, V Ciric:Survivae of *Campylobacter jejuni* in chicken liver at low temperatures on selective and non-selective plates, Arh J Zdravje:2012; 4(2):46-53
8. Tambur Z, Stojanov I, Pavlović M, Marković M, Protić-Đokić V, Konstantinović S, **Jovanović D. Ispitivanje prisustva *Listeria monocytogenes* u mesu životinja na nekim klanicama u Republici Srbiji.** Zbornik radova XI savetovanja epizootiološki dani sa međunarodnim učešćem; 2009 April 01-04; Apatin, Banja Jauković, Srbija. p.104-9. **M63=0,5**
9. Tambur Z, Bokonjić D, Marković M, Konstantinović S, **Jovanović D. Mere za sprečavanje nastanka i širenja kampilobakterioze ljudi i živine.** Zbornik radova XIX savetovanja dezinfekcija, dezinsekcija i deratizacija u zaštiti ljudi i životinja sa međunarodnim učešćem; 2008 May 29 - June 01; Prolom Banja, Srbija. p. 77-80. **M63=0,5**
10. Tambur Z, Stojanov I, **Jovanović D**, Konstantinović S, Krivokapić Ž. ***Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in broilers and their sensibility towards antibiotics.** TheSecond Joint PSU – UNS International Conference on BioScience: Food, Agriculture and Enviroment June 22 – 24, 2008, Novi Sad, Serbia. p. 93-7. **M63=0,5**

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду остали су у највећој мери исти. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном.

Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература и Прилог.

Рад садржи 27 табела, једну слику и 42 графикона. У поглављу „Литература“ цитирано је 326 библиографских јединица стручних публикација.

У УВОДНОМ ДЕЛУ и теоријском разматрању кандидат је кратко, јасно и прецизно, користећи најсавременије податке из литературе изложио досадашња сазнања везана за инфекцију бактеријом *C. jejuni* код деце узраста до две године, а затим и за предвиђајуће факторе инфекције (узраст, пол, начин порођаја, телесна маса на рођењу,

годишње доба рођења, начин исхране, место живљења и стање здравља детета), а нарочито тежих клиничких манифестација.

Детаљно се описују историјат и морфолошко-физиолошке особине рода *Campylobacter*, извори заразе и начин преношења кампилобактера, патогеност за људе, имунски одговор на кампилобактер, клиничка слика кампилобактериозе, дијагноза инфекције *C. jejuni*, као и досада истраживаних фактора који утичу на појаву, ток и исход болести. Такође се указује на непостојање епидемиолошких података на испитиваном подручју о учесталости и манифестацијама инфекције, предвиђајућим факторима везаним за узраст испитиване групе деце, као и на дилеме у литератури о повезаности између атопије и цревних инфекција у најранијем детињству.

У поглављу ЦИЉЕВИ истраживања описани су конкретни задаци који су у складу са постављеним циљем, а то је утврђивање преваленце антитела према *C. jejuni* у Шумадијском округу, утврђивање фактора ризика за појаву ентероколитиса изазваног *C. jejuni*, као и значај атопије као детерминанте налаза антитела према *C. jejuni* код деце узраста до две године.

У МАТЕРИЈАЛУ И МЕТОДАМА кандидат је детаљно и јасно изнео начин на који је формулисао методологију рада у истраживању, које представља епидемиолошко-клиничку опсервациону студију пресека са експерименталним делом на материјалу хуманог порекла *in vitro*, а спроведено је испитивањем здраве деце узраста 5-24 месеца. Подаци о симптомима ентероколитиса до тренутка уласка у студију, добијени су из анкетног упитника и базе података Дома здравља Крагујевац. Квантитативном *ELISA* методом су одређене концентрације серумских имуноглобулина (Ig) M, IgG и IgA према *C. jejuni*. За децу са налазом две класе антитела према *C. jejuni* сматрано је да су имала инфекцију овом бактеријом. Атопија је утврђена мерењем специфичних IgE према уобичајеним алергенима мултитестом Phadiatop infant на ImmunoCAP систему. РЕЗУЛТАТИ истраживања су јасно и детаљно изнети и документовани великим бројем табела (27) и графикона (42). Утврђена је учесталост присуства антитела на *C. jejuni* код деце узраста до две године у Шумадијском округу од приближно 20%. Инфекција се најчешће манифестује дијарејом, ређе повраћањем, али је значајан проценат деце и са асимптоматским облицима инфекције, која је и карактеристична за децу са атопијом. Ризичне групе за инфекције *C. jejuni* су друга година живота, женски пол, рођење царским резом, телесна маса (ТМ) на рођењу већа од 3800г, изложеност овом микроорганизму у току летњих месеци, вештачки начин исхране, раније дијагностиковане болести доњих дисајних путева и серумска концентрација укупних (total, t) tIgE виша од 7,73 kU/L. Утврђено је да постоји позитивна корелација серумске концентрације tIgE са овом цревном инфекцијом. За статистичку обраду добијених резултата коришћен је комерцијални програмски пакет *SPSS 13.0 for Windows*.

У поглављу ДИСКУСИЈА, кандидат детаљно анализира добијене резултате и пореди их са литературним подацима из ове области. Појединачно су образложени добијени резултати. Коментари добијених резултата су јасни и указују на значај даљег испитивања проблематике предвиђајућих фактора (нарочито повезаних са карактеристикама имунског одговора) за настанак инфекције бактеријом *Campylobacter jejuni* код деце узраста до две године.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Даре Јовановић, под називом „Испитивање фактора ризика за настанак инфекције бактеријом *Campylobacter jejuni* код деце узраста до 2 године“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу добијених резултата и њихове дискусије, кандидат изводи следеће закључке:

1. У групи деце са ентеритисом, инфекција *C. jejuni* утврђена је код 51,7% испитаника што је, поред инфекције ротавирусима и бактеријама из рода *Salmonella*, чини једним од најчешћих узрочника ентеритиса код деце узраста до две године.
2. Није утврђено да се код инфекције деце *C. jejuni* овог узраста, број деце са и без симптома значајно разликује с обзиром на то да је учесталост инфекције износила 21,6%, при чему је 9,3% деце имало неки од симптоматских облика, а 12,3% асимптоматских облика инфекције ($p=0,032$).
3. С обзиром на то да је су деца са инфекцијом *C. jejuni* чешће имала дијареју у односу на децу без инфекције (34,2% vs 9,5%), у групи деце са инфекцијом *C. jejuni* 57,1% деце је имало асимптоматски облик, док је у групи деце са симптоматским обликом инфекције њих 80% имало дијареју, а 20% је испољило блаже облике болести у виду повраћања. Дијареја је једна од главних манифестација инфекције, мада постоји лака клиничка слика без дијареје и само са повраћањем.
4. Концентрације серумских IgM, IgA и IgG према *C. jejuni* су статистички значајно више код деце са дијарејом у односу на децу без дијареје.
5. У групи деце са атопијом учесталост инфекције *C. jejuni* је била мања у односу на децу без атопије, али није утврђена статистичка значајност те разлике. Инфекција која је утврђена на основу серолошких анализа (а највећи број је IgG+IgM позитивних) код атопичара била је асимптоматска.
6. Серумска концентрација tIgE < 5,9 кU/L указује да дете нема ни инфекцију ни атопију, док tIgE ≥ 34,25 кU/L указује да дете има и атопију и инфекцију. С обзиром да се концентрација укупних IgE повећава код деце узраста до две

године у току инфекције без обзира на атопију, не може бити поуздан маркер атопије у овом узрасту у концентрацијама од $< 5,9$ до $\geq 34,25$ кU/L.

7. Инфекција *C. jejuni* код деце са атопијом снажно стимулише Th-2 имунски одговор (*cut off* tIgE $\geq 86,9$ кU/L), праћена је вишом серумском концентрацијом IgA.
8. Ризичне групе деце за инфекцију *C. jejuni* су деца у другој години живота; деца женског пола; деца рођена царским резом; деца са ТМ на рођењу већом од 3800г; деца изложена овом микроорганизму у току летњих месеци; деца на вештачкој исхрани у тренутку испитивања; деца са раније дијагностикованим болестима доњих дисајних путева и серумским концентрацијама tIgE вишим од 7,73 кU/L
9. Предсказујући фактори постојања инфекције кампилобактером су:
 - фактори ризика - узраст од две године, велика ТМ на рођењу и повишене концентрације tIgE;
 - протективни фактори - природна исхрана и атопија.
10. Предсказујући фактор за испољавање симптоматског облика инфекције кампилобактером је постојање инфантилних колика.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Узевши заједно, ова докторска дисертација је пружили детаљна сазнања о утицају различитих фактора ризика за инфекцију кампилобактером код деце узраста до две године. На тај начин, резултати пружају могућност примене у свакодневној педијатријској пракси.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Неки резултати овог истраживања су делимично објављени као оригинално истраживање у часопису од међународног значаја. Планирано је и да остали резултати овог истраживања буду публиковани у неком од истакнутих часописа од међународног значаја и буду приказани на научним и стручним скуповима у форми постер или усмене презентације.

ЗАКЉУЧАК

На основу свега наведеног комисија за оцену завршене докторске дисертације кандидата Даре Јовановић, под називом „**Испитивање фактора ризика за настанак инфекције бактеријом *Campylobacter jejuni* код деце узраста до 2 године**“, сматра да је истраживање у оквиру одобрене тезе адекватно постављено и прецизно спроведено, да је засновано на савременим сазнањима и валидној методологији.

Комисија закључује да докторска дисертација кандидата Даре Јовановић, урађена под менторством проф. др Биљане Миљковић-Селимовић, ванредног професора Медицинског факултета, Универзитета у Нишу, ужа научна област Микробиологија и имунологија, представља оригинални научни допринос у разјашњењу утицаја различитих фактора ризика који утичу на појаву инфекција бактеријом *Campylobacter jejuni* код деце узраста до две године.

Комисија са задовољством предлаже Наставно научно већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Испитивање фактора ризика за настанак инфекције бактеријом *Campylobacter jejuni* код деце узраста до 2 године**“, кандидата Даре Јовановић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

- **Доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, председник

- **Доц. др Владислав Воларевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
-

- **Проф. др Бранислава Коцић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Микробиологија, члан
-

Крагујевац _____

