

07.02.19	
05	1148/1-1

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној дана 11.12.2018. године, одлуком бр. IV-03-1005/21, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Дијагностичке перформансе и економски аспекти тестова за детекцију *Chlamydia-e trachomatis*“ кандидата Јелене Тошић Пајић у следећем саставу:

1. Проф. др Марина Костић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. Проф. др Бранислава Коцић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;
3. Проф. др Горан Бабић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Јелене Тошић Пајић и подноси Наставном - научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној области

Докторска дисертација кандидата Јелене Тошић Пајић урађена под менторством доц. др Марије Шорак, доцента Факултета медицинских наука за ужу научну област Гинекологија и акушерство, представља оригинално научно истраживање дизајнирано као проспективна, кохортна студија евалуације дијагностичког теста за детекцију хламидијалне инфекције, како у смислу ефикасности тако и у смислу економских аспеката.

Извештаји Светске здравствене организације указују на повећан број полно преносивих бактеријских инфекција широм света у последњих неколико година, при чему је *Chlamydia trachomatis* један од водећих патогена, посебно међу сексуално активном популацијом млађе животне доби. Недијагностикована и нелечена инфекција *Chlamydia-e trachomatis* може да доведе до озбиљних компликација и последица на репродуктивном тракту: пелвичне инфламаторне болести, неплодности са узроком у јајоводима и ектопичне трудноће код жена, односно до уретритиса и акутног епидидимитиса код мушкараца.

Дијагностичке процедуре за откривање хламидијалне инфекције укључују директне и индиректне методе, а с' обзиром на медицински значај последица нелечених инфекција изазваних *Chlamydia-ом trachomatis* ефикасност ових дијагностичких тестова има посебан значај.

У овом истраживању примарни циљ је био утврђивање дијагностичке ефикасности четири различита дијагностичка теста: директне имунофлуоресценције (DIF), имунохроматографских брзих тестова (EIA) за квалитативно одређивање хламидијалних антигена и имуноензимских тестова за детекцију серумског нивоа IgA и IgG антитела на хламидијални МOMP антиген како извођењем појединачних тестова, тако и комбинацијом поменутих тестова. Дијагностичка ефикасност поменутих тестова је утврђивана у односу на резултате добијене методом ланчане реакције полимеризације у реалном времену (RT-PCR), методом која представља златни стандард за постављање дијагнозе акутне хламидијалне инфекције.

Поред испитивања дијагностичке ефикасности директне имунофлуоресценције (DIF), имунохроматографских брзих тестова (EIA) за квалитативно одређивање хламидијалних антигена као и имуноензимских тестова за детекцију серумског нивоа IgA и IgG антитела на хламидијални МOMP антиген, овим истраживањем је идентификован и економски аспект извођења поменутих тестова у односу на RT-PCR методу.

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

Прегледом доступне литературе прикупљене систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“ употребом кључних речи: „Chlamydia trachomatis“, „Chlamydia trachomatis screening“, „diagnostic methods“, „diagnostic accuracy“, „economic evaluation“ нису пронађене оригиналне студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација Јелене Тошић Пајић назива „ Дијагностичке перформансе и економски аспекти тестова за детекцију *Chlamydia-e trachomatis*“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата кандидата у одређеној научној области

А. Кратка биографија кандидата

Јелена Тошић Пајић је рођена 20.10.1981. године у Крагујевцу. Средњу школу завршила је у Крагујевцу. Дипломирала је на Природно – математичком факултету Универзитета у Крагујевцу на студијској групи „Биологија“ и стекла звање дипломирани биолог- еколог са академским називом мастер, другог степена студија.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2011/2012 године, изборно подручје Хумана репродукција и развој и положила све испите предвиђене планом и програмом студија, укључујући и усмени докторски испит у мају 2014 године.

Кандидат Јелена Тошић Пајић је аутор и ко-аутор више оригиналних научних радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом. Кандидат је први

аутор у два рада објављеним у часописима индексираним на *SCI* листи од којих је рад под редним бројем 2. саставни део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

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

1. **Tošić-Pajić J**, Šeklić D, Radenković J, Marković S, Čukić J, Baskić D, Popović S, Todorović M, Sazdanović P. Augmented oxidative stress in infertile women with persistent chlamydial infection. *Reprod Biol.* 2017;17:120-125. **M23**
2. **Tošić-Pajić J**, Sazdanović P, Šorak M, Čukić J, Arsović A, Milovanović D, Baskić D. Chlamydia trachomatis screening in resource-limited countries – Comparison of diagnostic accuracy of 3 different assays. *J Infect Dev Ctries.* 2018; 12(9):733-740. **M23**
3. Mišić M, Arsović A, Čukić J, Rosić MI, **Tošić-Pajić J**, Manojlović N, Čekerevac I, Vidanović D, Šekler M, Baskić D. The prevalence of resistance to macrolides and lincosamides among community and hospital acquired Staphylococci and Streptococci isolates in southeast Serbia. *Srp Arh Celok Lek* 2018;146(7-8):384-390. **M23**

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

Сprovedено истраживање је у потпуности усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Докторска дисертација кандидата Јелене Тошић Пајић је у потпуности усаглашена у циљевима истраживања и спроведеној методологији са одобреном пријавом докторске дисертације. Докторска дисертација кандидата Јелене Тошић Пајић је обима 122 стране и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Докторска дисертација садржи 9 слика, 11 графикана, 1 схему и 23 табела. Поглављу Литература садржи 229

библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација које су у складу са темом изведеног истраживања.

У уводном делу докторске дисертације кандидат је веома опсежно, јасно и прецизно изложио актуелна сазнања о основним одликама, патогенези, епидемиологији, клиничким манифестацијама акутне хламидијалне инфекције, цитирајући релевантну литературу. У уводном делу посебна пажња је посвећена и дијагностичким тестовима као и важећим препорукама за дијагнозу акутне хламидијалне инфекције.

Циљеви и хипотезе докторске дисертације су јасно представљени и у потпуности се поклапају са дефинисаним и одобреним циљевима у пријави тезе. Кандидат је као примарни циљ у својој докторској дисертацији планирао да утврди да ли постоји постоји слагање резултата RT-PCR теста за детекцију *C. trachomatis* (златни стандард) са резултатима добијеним употребом директне имунофлуоресценције (DIF) и брзог имунохроматског теста (EIA) за квалитативно откривање хламидијалних антигена и имуноензимских тестова за детекцију серумског нивоа IgA и IgG антитела специфичних за хламидијални MOMP антиген (ELISA). У оквиру секундарних циљева кандидат је планирао да испита следеће: да ли постоји слагање резултата RT-PCR теста за детекцију *C. trachomatis* (златни стандард) са резултатима добијеним комбиновањем два или више тестова, потом да одреди сензитивност, специфичност, позитивну и негативну предиктивну вредност за сваки тест и комбинацију тестова у односу на златни стандард, потом да утврди да ли употреба више тестова може побољшати детекцију хламидијалне инфекције. Такође, кандидат је у оквиру циљева дефинисао и одређивање медицинских трошкова извођења дијагностичких тестова, како кумулативних тако и појединачних, као и одређивање директних и индиректних медицинских трошкова дијагностиковања и лечења испитаника са стварно позитивним, лажно позитивним и лажно негативним резултатима, кумулативно и појединачно.

Материјал и методологија докторске дисертације су детаљно и јасно описани и у складу су одобреном пријавом тезе. Истраживање је дизајнирано као проспективна, кохортна студија евалуације дијагностичког теста која је спроведена у Институту за јавно здравље у Крагујевцу на групи од 224 испитаника старијих од 18 година, оба пола који су се у периоду од јануара месеца 2015. до децембра месеца 2016. јављали на Институт за јавно здравље у Крагујевцу ради тестирања на хламидијалну инфекцију који су у

истрживање укључивани сукцесивно, по принципу погодног узорка, а према укључујућим и искључујућим факторима који су у складу су одобреном пријавом тезе. Свим пацијентима који су учествовали у истраживању су инцијално узета два бриса, први цервикални код особа женског пола и уретрални код особа мушког пола, а у циљу извођења основног бактериолошког и миколошког прегледа, теста директне имунофлуоресценције (DIF) и брзих имунохроматских тестова (EIA) за квалитативно откривање хламидијалних антигена. Други брис је иницијално замрзнут на $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ за накнадно одређивање специфичних секвенци генома хламидија, RT-PCR тестом. Свим испитаницама су били узети и узорци крви из периферне вене, у запремини од 5 mL, према важећим стандардима за биохемијске анализе за накнадно одређивање серумских параметра хламидијалне инфекције (ELISA).

За потребе идентификације економског аспекта тестова за детекцију *Chlamydia-e trachomatis* сачињен је сценарио дијагностике и лечења хламидијалне инфекције генитуорунарног тракта у условима рутинске клиничке праксе у примарној здравственој заштити на основу којег је урађена економска анализа чији резултати се односе како на појединачног болесника тако и на читаву популацију.

Резултати истраживања су систематично приказани и документовани 11 графиконима (11) и табелама (21). Слагање резултата између независне варијабле (RT-PCR тест) и зависних варијабли је било анализирано преко степена слагања категоријских параметара израчунавањем *kappa* индекса. Категоријске варијабле су статистички биле обрађене Хи-квадрат или Фишеровим тестом, а нумеричке варијабле Студентовим Т тестом или Вилкоксон-Ман-Витнијевим тестом. Веза између испитиваних варијабли је одређивана применом Пирсонове (нумеричке континуиране варијабле) или Спирманове корелације ранга. Значајност утицаја варијабли на дихотомне исходе је испитивана методом бинарне логистичке регресије, а сензитивност и специфичност су одређиване ROC анализом.

Упоредном анализом резултата добијених помоћу златног стандарда (RT-PCR) са резултатима добијеним употребом скрининг тестова (DIF, BT, IgA и IgG) утврђено је да најбоље слагање у односу на златни стандар показује брзи тест латералне хроматографије (BT). Комбинацијом тестова по критеријуму „позитивна два или више теста“ , „позитиван било који тест“ није поправљено слагање резултата у односу на појединачне скрининг

тестове. Комбинација ВТ/IgA (позитиван било који тест) се као најбоља дијагностичка опција издвја од осталих комбинција што потврђује и вредност κ индекса која износи 0,4280. Упоредном анализом појединачних тестова уочено је да и поред ниске сензитивности, најбољу дијагностичку ефикасност показује брзи тест. Комбинација DIF/IgA (позитиван било који тест) показује добро избалансиран однос сензитивности и специфичности уз супериорну сензитивност од 100%. ROC анализом серумског нивоа IgA и IgG антитела на хламидијални МOMP антиген и применом нових *cut-off* вредности, дијагностичка ефикасност комбинације IgA+IgG теста (позитивна оба теста)' као и комбинације IgA/IgG (позитиван било који тест) је значајно повећана. Економска анализа указује да су, за дати сценарио, најмањи укупни трошкови по пацијенту код коришћења брзог теста, а прве алтернативе у економском смислу су серолошке методе. Иницијално комбиновање различитих тестова код истог пацијента је, с аспекта укупних трошкова за укупну циљну популацију, нерационална економска стратегија. Иако су дијагностичке перформансе свих тестова у односу на RT-PCR методу знатно слабије, високи трошкови извођења ове анализе, у актуелним економским условима националног здравственог система, не могу да се компензују бољим резултатима у дијагностици у укупном економском профилу датог сценарија

У делу „Дискусија“ анализирани су добијени резултати и поређени са резултатима из актуелне научне литературе, а у светлу клиничких и економских препорука у вези са селекцијом дијагностичких тестова у откривању акутне хламидијалне инфекције у случајевима када су технике амплификације нуклеинских киселина недоступне из било ког разлога.

Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Јелене Тошић Пајић „Дијагностичке перформансе и економски аспекти тестова за детекцију *Chlamydia-e trachomatis*“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми докторске дисертације.

2.5 Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати докторске дисертације садржани су у следећим закључцима:

- Упоредном анализом резултата добијених помоћу златног стандарда (RT-PCR) са резултатима добијеним употребом скрининг тестова (DIF, BT, IgA и IgG) утврђено је постојање слабог слагања добијених резултата. Најбоље слагање у односу на златни стандар показује брзи тест латералне хроматографије (BT).
- Комбинацијом тестова по критеријуму „позитивна два или више теста“, „позитиван било који тест“ није поправљено слагање резултата у односу на појединачне скрининг тестове, при чему најбоље слагање у односу на златни стандар показује комбинација DIF+BT (позитивна два или више теста) и комбинација BT/IgA (позитиван било који тест)
- Поређењем дијагностичке ефикасности појединачних скрининг тестова утврђено је да BT, по већини анализираних параметара, уз супериорну специфичност (100%), позитивну предиктивну вредност (100%), проширен Јуденов индекс (130%) и дијагностичку тачност (97%) показује најбољу дијагностичку ефикасност. Ипак, због ниске сензитивности (33%) ова метода се не може препоручити за дијагнозу акутне хламидијалне инфекције.
- Комбинацијом тестова по критеријуму „позитивна два или више теста“, „позитиван било који тест“ није поправљена дијагностичка ефикасност у односу на појединачне скрининг тестове. Ипак, комбинација DIF/IgA која показује добро избалансиран однос сензитивности и специфичности уз супериорну сензитивност од 100% се и поред ниске позитивне предиктивне вредности може користити у ситуацијама које захтевају високу сензитивност.
- ROC анализом серумског нивоа IgA и IgG антитела на хламидијални MOMP антиген и одређивањем нових *cut-off* вредности (на основу карактеристика ROC криве) поправљена је дијагностичка ефикасност ових тестова у односу на резултате добијене на основу *cut-off* вредности препоручених од стране произвођача теста.

- Применом нових *cut-off* вредности дефинисаних на основу ROC анализе, дијагностичка ефикасност комбинације IgA+IgG теста (позитивна оба теста) и комбинације IgA/IgG (позитиван било који тест) је значајно повећана у односу на резултате добијене на основу *cut-off* вредности препоручених од стране произвођача теста.
- Економска анализа указује да су, за дати сценарио, најмањи укупни трошкови по пацијенту код коришћења брзог теста, те је стога примена овог теста доминантна економска стратегија, а прве алтернативе су серолошке методе.
- Примена комбинације тестова није исплатива економска стратегија јер су укупни трошкови по пацијенту већи од трошкова примене појединачних тестова, а у случају комбинације директног и серолошких тестова приближавају се најмање исплативој стратегији, примени RT-PCR методе. Имајући у виду претходну анализу дијагностичке ефикасности комбинованих тестова, таквом праксом се једино увећавају трошкови анализе, без битно унапређених дијагностичких перформанси.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају веома значајан и оригиналан допринос сагледавању дијагностичких приступа у откривању акутне хламидијалне инфекције у случајевима када су технике амплификације нуклеинских киселина недоступне из било ког разлога. Резултати овог истраживања доприносе и бољем сагледавању економског аспекта дијагностичких приступа у откривању акутне хламидијалне инфекције што је посебно корисно за земље са скоријом историјом социо- економске транзиције.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације су презентовани научној јавности као оригинално истраживање у часопису индексираним на SCI листи (категорија M23)

1. **Tošić-Pajić J**, Sazdanović P, Šorak M, Čukić J, Arsović A, Milovanović D, Baskić D. Chlamydia trachomatis screening in resource-limited countries – Comparison of diagnostic accuracy of 3 different assays. J Infect Dev Ctries. 2018; 12(9):733-740. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Јелене Тошић Пајић „Дијагностичке перформансе и економски аспекти тестова за детекцију *Chlamydia-e trachomatis*“ на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру докторске дисертације адекватно и прецизно постављено и спроведено, да се заснива на савременим научним доктринама као и на валидној методологији. Резултати докторске дисертације пружају нови увид и смернице које се односе на ефикасност и економске аспекте дијагностичких приступа у откривању акутне хламидијалне инфекције.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Јелене Тошић Пајић урађена под менторством доц. др Марије Шорак, доцента Факултета медицинских наука за ужу научну област Гинекологија и акушерство представља оригинални научни допринос у испитивању дијагностичке ефикасности и економских аспеката у откривању акутне хламидијалне инфекције и има научни и практични значај у области Хумана репродукција и развој.

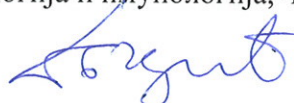
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Дијагностичке перформансе и економски аспекти тестова за детекцију *Chlamydia-e trachomatis*“ кандидата Јелене Тошић Пајић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

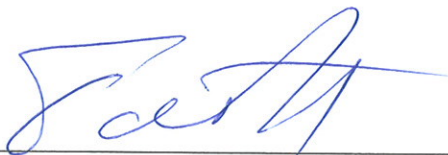
Проф. др Марина Костић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,
председник;



Проф. др Бранислава Коцић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у
Нишу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;



Проф. др Горан Бабић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан



У Крагујевцу, _____