

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

Број	15.05.18
Свој	05 5776/4-4
Иницијал	
Печат	

## 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-247/41 од 04.04.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Снежане Милосављевић под називом:

**„Клинички значај мерења медијатора инфламације у системској циркулацији критично оболелих са секундарном сепсом и/или траумом“**

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

1. **Проф. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
2. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан;
3. **Доц. др Јелена Пантић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Научно наставном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи:

## 2.Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **Снежана Милосављевић** испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

### 2.1 Кратка биографија кандидата

Др Снежана Милосављевић је рођена 21.04.1981. године у Косовској Митровици. Завршила је Основну школу „Јован Цвијић“ у Зубином Потоку, „Средњу Медицинску школу са домом ученика“ у Косовској Митровици и дипломирала је на Медицинском

Факултету Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици 2007. године са просечном оценом 9,21.

2016. године завршила је специјализацију из анестезиологије са реаниматологијом на Војномедицинској академији у Београду са одличним успехом, од када ради у КБЦ Косовска Митровица у Служби за анестезију, реанимацију и интензивну терапију као специјалиста анестезиолог и реаниматолог.

2006. године добила је награду Истакнути студент Медицинског факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици. Учесник је бројних курсева радионица и семинара. Члан је Удружења анестезиолога и интензивиста Србије (UAIS), Српског лекарског друштва, као и Европског удружења анестезиолога (ESA).

## **2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** „Клинички значај мерења медијатора инфламације у системској циркулацији критично оболелих са секундарном сепсом и/или траумом“

**Предмет:** Улога комплексног имунског одговора у сепси и даље није до краја разјашњена и предмет је истраживања. Његово прецизно одређивање у сепси омогућило би додатне дијагностичке и прогностичке параметре и, још важније, могућу манипулацију про- или анти-инфламаторним дејствима медијатора инфламације у терапији са циљем смањења морбидитета и морталитета критично оболелих.

Бољи увид у имунски одговор критично оболелих би се могао стећи мерењем серумске концентрације већег броја медијатора инфламације са доминантно проинфламаторним или анти-инфламаторним својствима. Концентрације медијатора са проинфламаторним својствима: тумор некрозис фактор (TNF) – алфа; интерферон (IFN) - гама; интерлеукин (IL) 1 – алфа и бета; IL-6, IL-8, IL-12 p70; IL-17A; IP-10 (IFN $\gamma$ -induced protein 10); MCP – 1 (monocyte chemoattractant protein 1); MIP – 1 алфа и бета (macrophage inflammatory protein) као и оних са анти-инфламаторним својствима: IL-4, IL-10, IL-13, IL-27, IL-31 и IL-33 се могу користити у те сврхе.

### **Хипотезе:**

1. Концентрације медијатора инфламације тумор некрозис фактор (TNF) –  $\alpha$ ; интерферон (IFN) - $\gamma$ ; интерлеукин (IL) 1 –  $\alpha$  и  $\beta$ ; IL-6, IL-8, IL-12 p70 (p70 је ознака хетеродимера молелулске тежине 70kDa); IL-17A; IFN- $\gamma$ -induced protein – IP-10; MCP – 1 (monocyte chemoattractant protein 1); macrophage inflammatory protein - MIP – 1  $\alpha$  и  $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-13, IL-27, IL-31 и IL-33 у серуму првих пет дана, седмог и четрнаестог дана корелирају са исходом (преживео, умро)

2. Концентрације медијатора инфламације тумор некрозис фактор (TNF) –  $\alpha$ ; интерферон (IFN) - $\gamma$ ; интерлеукин (IL) 1 –  $\alpha$  и  $\beta$ ; IL-6, IL-8, IL-12 p70; IL-17A; IFN- $\gamma$ -induced protein – IP-10; MCP – 1 (monocyte chemoattractant protein 1); macrophage inflammatory protein - MIP – 1  $\alpha$  и  $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-13, IL-27, IL-31 и IL-33 у серуму првих пет дана, седмог и четрнаестог дана корелирају са врстом бактеријског проузроковача (Gram-позитивне и Gram -негативне бактерије).
3. Концентрације медијатора инфламације тумор некрозис фактор (TNF) –  $\alpha$ ; интерферон (IFN) - $\gamma$ ; интерлеукин (IL) 1 –  $\alpha$  и  $\beta$ ; IL-6, IL-8, IL-12 p70; IL-17A; IFN- $\gamma$ -induced protein – IP-10; MCP – 1 (monocyte chemoattractant protein 1); macrophage inflammatory protein - MIP – 1  $\alpha$  и  $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-13, IL-27, IL-31 и IL-33 у серуму првих пет дана, седмог и четрнаестог дана корелирају са основним стањем које је се компликовало секундарном сепсом (панкреатитис, перитонитис, траума).
4. Концентрације медијатора инфламације тумор некрозис фактор (TNF) –  $\alpha$ ; интерферон (IFN) - $\gamma$ ; интерлеукин (IL) 1 –  $\alpha$  и  $\beta$ ; IL-6, IL-8, IL-12 p70; IL-17A; IFN- $\gamma$ -induced protein – IP-10; MCP – 1 (monocyte chemoattractant protein 1); macrophage inflammatory protein - MIP – 1  $\alpha$  и  $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-13, IL-27, IL-31 и IL-33 у серуму првих пет дана, седмог и четрнаестог дана могу се користити за разликовање пацијената са тешком траумом код којих ће се развити секундарна сепса од оних са истом тежином трауме код којих неће доћи до развоја секундарне сепсе.

### **Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат, Снежана Милосављевић, је објавила рад у целости у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

**Milosavljevic S, Pavlovic A, Trpkovic S, Ilic A, Sekulic A.** Influence of Spinal and General Anesthesia on the Metabolic, Hormonal, and Hemodynamic Response in Elective Surgical Patients. *Med Sci Monit.* 2014; 20: 1833-1840. **M23**

### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Напредак у терапијским мерама подршке органиским системима код критично оболелих са сепсом и/или траумом довео је до тога да се њихово 30-дневно преживљавање побољша. То је показало да се изменио имуноинфламаторни одговор код ове категорије пацијената. Раније се сматрало да је проинфламаторни одговор генератор раног морталитета (у првих неколико дана) а да компензаторни анти-инфламаторни одговор индукује оштећење органа, имunosупресију и морталитет након неколико недеља. Нова истраживања су показала да дуготрајни и симултани проинфламаторни и анти-инфламаторни одговор, у чијој основи су дисфункционални урођен и супримиран стечени имунитет, кулминира перзистентним оштећењем органа и смртним исходом. Раније је

постојала бифазна дистрибуција морталитета код критично оболелих са сепсом са првим пиком због неадекватне иницијалне терапијске подршке кардиоваскуларном и респираторном систему до кога долази у прве две недеље, а другим због перзистентне дисфункције органа најчешће у трећој и четвртој недељи болести. Као резултат истраживачког фокуса на имунски одговор у популацији критично оболелих, чињенице да је та популација све старија и да 30-дневни морталитет не одражава стварно стање ствари, искристалисао се нови модел дистрибуције морталитета. У новој, тримодалној дистрибуцији морталитета и даље постоје прва два пика, али су слабијег интензитета него раније. Трећи, највећи пик морталитета почиње након два до три месеца од почетка сепсе и нагло се повећава са протоком времена. У тој одложеној, касној смрти критично оболелог веома значајну улогу игра имунска дисфункција. Да би се што је могуће тачније детерминисало у којој фази комплексног имунског одговора је критично оболели, неопходно је утврдити концентрације што већег броја проинфламаторних и анти-инфламаторних медијатора. Такође, најадекватнија мера исхода је хоспитални морталитет, јер је пракса показала да код критично оболелих са сепсом и/или траумом, који преживе боравак у јединицама интензивне терапије, до интрахоспиталног смртног исхода често долази на одељењима општег типа.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

У данашње време све је више аргумената да већина болесника са сепсом не умире због нерегулисаног, прекомерног проинфламаторног одговора, већ подлежу болести због настанка стања имunosупресије. Иако контрола инфекције и супортивна терапија до даљег остају главни терапијски правац у раним фазама сепсе, постоји растући тренд према имуномодулацији код болесника са сепсом у којих је наступила имunosупресија. Циљ ове студије је да се утврде серумске концентрације медијатора инфламације код критично оболелих и повређених са синдромом системског инфламаторног одговора инфективне (секундарна сепса као компликација панкреатитиса, перитонитиса и тешке трауме) и неинфективне етиологије (тешка траума) за које у претходним истраживањима постоје контрадикторни резултати. Анализираће се предиктивна вредност серумске концентрације медијатора инфламације у односу на исход код болесника са секундарном сепсом и траумом. Дефинисаће се профил медијатора инфламације код пацијената са изолованим Грам-позитивним и Грам-негативним бактеријама у хемокултури. Испитаће се утицај основног стања које се компликовало секундарном сепсом (панкреатитис, перитонитис, траума) на серумску концентрацију медијатора инфламације. Такође, утврдиће се профил медијатора инфламације код тешко повређених код којих се развила секундарна сепса као и код оних са истом тежином повреде код којих није дошло до развоја секундарне сепсе. Тежина клиничке слике пацијената одређиваће се скоровима: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) скор, Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) скор и Injury severity score (ISS).

SOFA скор систем се користи за процену функције органа код критично оболелих пацијената. Систем се заснива на праћењу функције 6 различитих органских система или органа:

1. Респираторног система (  $PaO_2/FiO_2$  )
2. Кардиоваскуларног система (крвни притисак/вазопресори)
3. Јетре ( вредности билирубина )
4. система коагулације ( број тромбоцита )
5. бубрега ( вредности креатинина )
6. Централног нервног система ( GCS ).

Редовним понављањем бодовања функције органа и система могуће је праћење општег стања пацијента током лечења.

ISS скор је анатомски скор тежине повреда са пацијенте са мултиплом траумом, који је објавио Бејкер. За његово одређивање користи се AIS- Abbreviated Injury Scale, тако што се свакој повреди у одређеном региону тела, од укупно 6 додељује категорија из AIS-а (1-6), затим се три најдоминантније повреде из било ког региона степенују на квадрат, па се добијене вредности сабирају. Вредности ISS скорa могу бити од 0 до 75.

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

По питању већ описаног имунског одговора код критично оболелих са сепсом у литератури постоје различити подаци па је због тога ово актуелан фокус истраживања. Колико је ово значајан проблем показује и чињеница да је у нову дефиницију сепсе (СЕПСИС-3) из 2016. године уведен термин дисрегулација имунског одговора где се сепса дефинише као животно угрожавајућа дисфункција органа проузрокована дисрегулацијом одговора домаћина на инфекцију. Овај проблем је комплексан јер постоји подгрупа пацијената са сепсом код којих доминира проинфламаторни имунски одговор као и већи део пацијената код којих се дисрегулација имунског одговора манифестује имуносупресијом. Да би се ове две категорије пацијената са сепсом разликовале, неоподан је мониторинг имунског фенотипа сваког појединачног пацијента што би помогло жељеном индивидуалном терапијском приступу имуномодулацији. Улога комплексног имунског одговора у сепси и даље није до краја разјашњена и предмет је истраживања са често контрадикторним резултатима. Наведених осамнаест медијатора у досадашњим истраживањима нису евалуирани истовремено а тек треба истражити њихов међусобни однос у стању хроничне критичне болести. Прецизно одређивање имунског фенотипа у сепси и/или трауми омогућило би додатне дијагностичке и прогностичке параметре и, још важније, могућу манипулацију про- или анти-инфламаторним дејствима медијатора инфламације у терапији са циљем смањења морбидитета и морталитета критично оболелих.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1 Врста студије**

Истраживање представља клиничку нерандомизовану проспективну кохортну студију у коју ће бити укључени болесници са сепсом или траумом. Извођење ове студије је одобрено одлуком Етичког одбора у Београду 27.11.2017.године.

### **2.7.2 Популација која се истражује**

У студију ће бити укључено укупно 150 критично оболелих пацијената са сепсом и/или траумом старијих од 18 година, оба пола, различите старосне структуре, који ће се лечити у Јединици хируршке интензивне терапије. Испитаници ће бити укључени у истраживање по добијању писменог пристанка за укључење у студију од стране пацијента /члана породице. Истраживање ће бити спроведено у Клиници за анестезиологију и интензивну терапију и Институту за медицинска истраживања, Војномедицинске академије у Београду.

### **2.7.3.Узорковање**

У студију ће бити укључени болесници са секундарном сепсом као компликацијом панкреатитиса, перитонитиса и трауме по критеријумима SSC (Surviving Sepsis Campaign) за тешку сепсу и септички шок. У студију ће бити укључени и тешко повређени пацијенти који немају сепсу, са истом тежином трауме као и повређени код којих се развила секундарна сепса: скор повреде Injury Severity Score – ISS већи од 20.

Пацијенти ће бити подељени у две групе: група СЕКУНДАРНА СЕПСА (која се развила код пацијената са акутним панкреатитисом, дифузним перитонитисом и траумом) и група ТЕШКА ТРАУМА.

**Општи критеријуми за укључивање у студију:** старост преко 18 година, испуњени клинички и лабораторијски критеријуми за тешку сепсу и септички шок, пријем у Јединицу хируршке интензивне терапије.

**Општи критеријуми за искључивање из студије:** труднице, тешка леукопенија (<1000  $\text{mm}^3$ ), постојећа имунодефицијенција, малигне болести, секундарна сепса/септички шок која није настала у склопу панкреатитиса, перитонитиса или трауме.

Пацијенти са секундарном сепсом која је настала у склопу акутног панкреатитиса, дифузног перитонитиса или трауме биће укључени у студију након испуњавања актуелних Sepsis-3 дијагностичких критеријума за сепсу (раније тешка сепса) или септички шок ( акутна промена у укупном SOFA скору > 2 поена или постојање хипотензије која захтева примену вазопресора у циљу одржања средњег артеријског притиска MAP>65mmHg и одржавање серумског лактата >2mmol/l, упркос адекватној надокнади волумена).

**Дијагностички критеријуми (Sepsis-3,2016)** обухватају било коју од наведених варијабли за које се сматра да су резултат инфекције:

- сепсом индукована хипотензија,
- серумски лактати $>2\text{mmol/l}$ ,
- акутна олигурија (излучивање мокраће  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$  током најмање 2 сата, иако је одговарајућа надокнада течности),
- акутно оштећење плућа са  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ ,
- креатинин  $> 2,0 \text{ mg/dl}$  ( $176,8 \text{ micromol/l}$ ),
- билирубин $>2,0\text{mg/dl}$  ( $34,2 \text{ micromol/l}$ ),
- поремећај коагулације (  $\text{INR} > 1,5$  или  $\text{PT} > 60\text{s}$ )
- тромбоцитопенија( број тромбоцита $<100.000\mu\text{l}$ ).

**Критеријуми за тешку трауму-** према Скору тежине повреда (Injury severity score- ISS):

Повреде тела у 6 региона : глава и врат, лице, грудни кош, трбушна дупља и карлични садржај, спољни омотач тела- бодови од 1 до 5 ( 1- лака, 2- умерена, 3- средње тешка, 4- тешка и 5-повреда опасна по живот). Сабирају се квадрати највећих бројчаних вредности у три повређена региона тела-максимални износ појединачне повреде 25, максимални збир три доминантне повреде 75.

Тешка траума се дефинише као вишеструка (мултипла ) повреда са више од 18 бодова.

Пацијентима, који ће бити примљени на Одељење интензивне терапије Клинике за анестезиологију и интензивну терапију, узорци венске крви за биће узимани у моменту испуњавања критеријума за дијагнозу тешке сепсе или септичког шока (први узорак), затим следећа 4 дана, седмог и четрнаестог дана (укупно 7 узорака). Код тешко повређених који нису развили секундарну сепсу, а са скором повреде Injury Severity Score – ISS већим од 20, први узорак ће бити узет на пријему у Хируршку јединицу интензивне терапије а затим у истим временским интервалима као код критично оболелих и повређених са секундарном сепсом. У узорцима венске крви одређиваће се концентрација наведених 18 медијатора инфламације. Стандардним микробиолошким испитивањима биће одређена врста бактеријског проузроковача. Стандардне биохемијске анализе биће рутински рађене сваког дана.

Исход лечења пацијената (преживео/умро) ће се пратити до завршетка болничког лечења (хоспитални морталитет).

#### **2.7.4. Варијабле које се мере у студији**

**Зависна варијабла:** исход – хоспитални морталитет (преживео, умро).

**Збуњујуће независне варијабле:** пол, старост

**Независне варијабле:** Врста бактеријског проузроковача (Грам-позитивне и Грам-негативне бактерије); основно стање које је довело до секундарне сепсе (панкреатитис, перитонитис, траума); медијатори инфламације: тумор некрозис фактор (TNF) –  $\alpha$ ; интерферон (IFN)  $\gamma$ ; интерлеукин (IL) 1 –  $\alpha$  и  $\beta$ ; IL-6, IL-8, IL-12 p70; IL-17A; IFN- $\gamma$

induced protein – IP-10; MCP – 1 (monocyte chemoattractant protein 1); macrophage inflammatory protein - MIP – 1  $\alpha$  и  $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-13, IL-27, IL-31 и IL-33.

#### Серумске вредности медијатора инфламације:

Из узорака венске крви, центрифугирањем на 1000 x g током 10 минута, биће издвојен серум. Узорци серума биће замрзнути најпре на -20 а затим на -80 степени Целзијусове скале и тако чувани до одређивања концентрације цитокина. Концентрације цитокина у узорцима серума биће одређене коришћењем комерцијалног flow цитометријског кита (18 PLEX MULTIPLEX) на апарату проточном цитофлуориметру (Beckman Coulter FC500).

#### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**

Потребно је детектовати разлику у преживљавању пацијената у зависности од нивоа цитокина у серуму (преживели vs. умрли пацијенти). На основу литературе минимална очекивана разлика у IL-6 између преживелих и умрлих је 80%. За снагу студије ( $\beta$ ) од 80% и  $\alpha$  вероватноћу 0,05 израчунати број пацијената је најмање 150 – по 75 у групи преживелих и умрлих. Због великих стандардних девијација и постојања две независне групе примењен је Вилкоксонов тест. За анализу је коришћен софтверски пакет GPower 3.1.

#### **2.7.6. Статистичка обрада података**

Статистичка обрада података биће урађена софтверским пакетом SPSS 18. Вeћина варијабли је представљена као учесталост појединих категорија, а статистичка значајност тестирана је хи-квадрат тестом.

У случају континуираних варијабли, подаци ће бити представљени као средња вредност +/- SD, медијана и минимална и максимална вредност. Колмогоров-Смирнов тест ће се користити за процену дистрибуције података. Статистична значајност одређиваће се Крускал-Волисовим или Ман-Витнијевим тестом.

За утврђивање корелације између параметара користиће се Спирманова анализа корелације. ROC криве ће се користити да се израчуна сензитивност и специфичност исхода, дијагнозе и инфекције.

Статистичка значајност ће се процењивати узимајући у обзир ниво вероватноће  $p < 0,05$ .

#### **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Очекује се значајна корелација концентрације медијатора инфламације са исходом (преживео, умро), врстом бактеријског проузроковача (Грам-позитивне и Грам-негативне бактерије) и основним стањем које се компликовало секундарном сепсом (панкреатитис, перитонитис, траума).



Очекује се да ће болесници са сепсом узрокованом Грам-позитивним проузроковачима имати значајно другачији профил цитокина од болесника чија је сепса узрокована Грам-негативним микроорганизмима. Очекују се значајне разлике у вредностима медијатора инфламације између група болесника код којих је сепси претходила траума, перитонитис или панкреатитис.

Такође, очекује се разлика у профили медијатора инфламације код тешко повређених код којих се развила секундарна сепса у односу на оне са истом тежином повреде код којих није дошло до развоја секундарне сепсе.

Коначно, очекују се значајне разлике у вредностима медијатора инфламације између преживелих и умрлих болесника.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Код критично оболелих, по дефиницији, постоји измењена функција органа тако да хомеостаза не може да се одржи без мера потпоре у јединицама интензивне терапије, као што су механичка вентилација, вазоактивна потпора кардиоваскуларном систему, различити облици хемодијализе и хемофилтрације. Критично оболели најчешће имају дисфункцију најмање два органска система. Код неких болесника постоји преминација антиинфламаторног одговора или чак глобално смањење продукције готово свих цитокина. У ових болесника постојали су фокуси бактеријских инфекција који су се одржавали упркос антимиembroној терапији, као и реактивација латентних вирусних инфекција. Разлози настале имуносупресије код ових болесника са сепсом и даље нису разјашњени. У сврху што бољег разумевања комплексног имунског одговора код критично оболелих и повређених са секундарном сепсом испитивани су бројни проинфламаторни и антиинфламаторни медијатори са често контрадикторним резултатима истраживања. И даље је утицај основног обољења које је довело до сепсе као и утицај врсте бактеријског проузроковача на имунски одговор критично оболелих и повређених предмет истраживања. Такође се и даље интензивно проучава и повезаност имунског одговора са преживљавањем ове популације пацијената. Такође се интензивно истражује утицај имунског одговора на могући развој секундарне сепсе након тешке трауме.

Бољи увид у имунски одговор критично оболелих би се могао стећи мерењем серумске концентрације већег броја медијатора инфламације са доминантно проинфламаторним или антиинфламаторним својствима. Концентрације медијатора са проинфламаторним својствима: тумор некрозис фактор (TNF) –  $\alpha$ ; интерферон (IFN) –  $\gamma$ ; интерлеукин (IL) 1 –  $\alpha$  и  $\beta$ ; IL-6, IL-8, IL-12 p70 (p70 је ознака хетеродимера молекулске тежине 70 kDa); IL-17A; IFN $\gamma$ -induced protein – IP-10; MCP – 1 (monocyte chemoattractant protein 1); macrophage inflammatory protein – MIP – 1  $\alpha$  и  $\beta$  као и оних са антиинфламаторним својствима: IL-4, IL-10, IL-13, IL-27, IL-31 и IL-33 се могу користити у те сврхе.

### 3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **проф. др Мају Шурбатовић**, редовног професора Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Анестезиологија и интензивно лечење. Проф. др Маја Шурбатовић испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

#### 3.1. Компетентност ментора

Радови предложеног ментора који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Zeljic K, Elkilany A, Supic G, **Surbatovic M**, Djordjevic D, Magic Z, Bozic B. Vitamin D receptor gene polymorphisms association with the risk of sepsis and mortality. *Int J Immunogenet* 2017; 44(3):129-134
2. **Surbatovic M**, Popovic N, Vojvodic D, Milosevic I, Acimovic G, Stojicic M, Veljovic M, Jevdjic J, Djordjevic D, Radakovic S. Cytokine profile in severe Gram-positive and Gram-negative abdominal sepsis. *Sci Rep.* 2015; 5: 11355
3. Djordjevic D, Pejovic J, **Surbatovic M**, Jevdjic J, Radakovic S, Veljovic M, Peric A, Andjelic A, Popovic N. Prognostic Value and Daily Trend of Interleukin-6, Neutrophil CD64 Expression, C-Reactive Protein and Lipopolysaccharide-Binding Protein in Critically Ill Patients: Reliable Predictors of Outcome or Not? *J Med Biochem* 2015; 34(4):431-9
4. Elkilany A, Zeljic K, **Surbatovic M**, Djordjevic D, Magic Z, Bozic B. Toll-like receptors (TLR) 2, 3 and 4 gene polymorphisms in critically ill patients. *Arch Biol Sci* 2015; 67(1):261-73
5. **Surbatovic M**, Veljovic M, Jevdjic J, Popovic N, Djordjevic D, Radakovic S. Immunoinflammatory response in critically ill patients: Severe sepsis and/or trauma. *Mediators Inflamm* 2013; 2013:362793
6. **Surbatovic M**, Jevdjic J, Veljovic M, Popovic N, Djordjevic D, Radakovic S. Immune response in severe infection: Could life-saving drugs be potentially harmful? *ScientificWorldJournal* 2013; 2013:961852
7. **Surbatovic M**, Radakovic S, Jevtic M, Filipovic N, Romic P, Popovic N, Jevdjic J, Grujic K, Djordjevic D. Predictive value of serum bicarbonate, arterial base deficit/excess and SAPS III score in critically ill patients. *Gen Physiol Biophys* 2009; 28:271-276
8. **Surbatovic M**, Grujic K, Cikota B, Jevtic M, Filipovic N, Romic P, Strelac N, Magic Z. Polymorphisms of genes encoding tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, cluster of differentiation-14 and interleukin-1ra in critically ill patients. *J Crit Care* 2010; 5:542.e1-8

9. **Surbatovic M.** Filipovic N, Radakovic S, Stankovic N, Slavkovic Z. Immune Cytokine Response in Combat Casualties: Blast or Explosive Trauma with or Without Secondary Sepsis. Milit Med 2007; 172(2): 190-5

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Ужа научна област: Молекулска медицина

#### **5. Научна област чланова комисије**

1. **Проф. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
2. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан;
3. **Доц. др Јелена Пантић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.

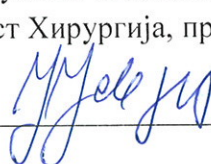
## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Снежана Милосављевић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна. Предложени ментор је компетентан за спровођење истраживања и има довољно педагошког искуства неопходног за израду овакве докторске дисертације.

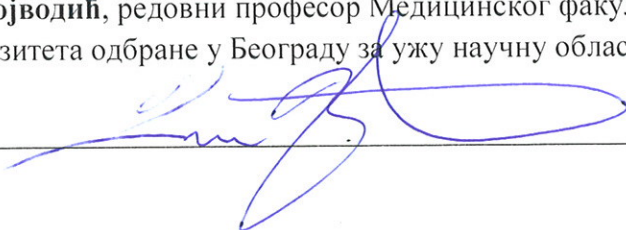
Анализирајући постављене циљеве, као и планиран метод рада, те очекиване резултате, комисија је мишљења да Научно-наставно веће Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу одобри израду докторске дисертације под називом „Клинички значај мерења медијатора инфламације у системској циркулацији критично оболелих са секундарном сепсом и/или траумом“

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Проф. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председнику



**Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан



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



У Крагујевцу, 25.04.2018. године