

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

и
**ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

Датум	25. 04. 2024
Број	05 / 4323

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 22.1.2024. године (број одлуке: IV-03-12/13) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „**Карактеристике медијатора инфламације у системској циркулацији критично оболелих пацијената са секундарном сепсом порекла перитонитиса, панкреатитиса и тешке трауме**”, кандидата **Снежане Ђукић**, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука, за коју је именован ментор **Маја Шурбатовић и Јасна Јевђић, редовни професори**.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

**ИЗВЕШТАЈ
О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Карактеристике медијатора инфламације у системској циркулацији критично оболелих пацијената са секундарном сепсом порекла перитонитиса, панкреатитиса и тешке трауме
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација написана је на 91. страни, а садржај је приказан кроз седам поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултате, Дискусију, Закључке и Литературу, уз додаток биографије са библиографијом. У докторској дисертацији је приказано 8. графикона, 35. слика и 23. табеле и цитирано је 155. библиографских података, публикованих од стране аутора који се баве проблематиком критично оболелих пацијената са секундарном сепсом.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
На основу нивоа про- и анти-инфламаторних цитокина код критично оболелих са секундарном сепсом утврдити да ли се цитокински профил разликује у односу на основно стање које се компликовало секундарном сепсом (перитонитис, панкреатитис, тешка траума), у односу на врсту бактеријског узрочника и да се процени прогностичка вредност у односу на исход.
1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:
Радне хипотезе су јасно изложене и дефинисане у складу са одобреном пријавом теме докторске дисертације. Хипотезе докторске дисертације биле су следеће:
1. Концентрације медијатора инфламације (MIP-1 α , MCP-1, MIP-1 β , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-17A, INF γ , IP 10, TNF- α , IL-33, IL-31, IL-27, IL-13, IL-10 и IL-4) у серуму критично оболелих пацијената са секундарном сепсом првог, трећег и петог дана корелирају са основним стањем које се компликовало секундарном сепсом (перитонитис, панкреатитис, тешка траума).
2. Концентрације медијатора инфламације (MIP-1 α , MCP-1, MIP-1 β , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-17A, INF γ , IP10, TNF- α , IL-33, IL-31, IL-27, IL-13, IL-10 и IL-4) у серуму критично оболелих пацијената са секундарном сепсом првог, трећег и петог дана корелирају са врстом бактеријског проузроковача (Грам – позитивне, Грам – негативне, полимикробне, негативне хемокултуре).
3. Концентрације медијатора инфламације (MIP-1 α , MCP-1, MIP-1 β , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-17A, INF γ , IP10, TNF- α , IL-33, IL-31, IL-27, IL-13, IL-10, IL-4) у серуму критично оболелих пацијената са секундарном сепсом првог, трећег и петог дана корелирају са исходом (преживео, умро).
1.5. Анализа примењених метода истраживања:
Студија је методолошки јасно и прецизно дизајнирана као клиничка, нерандомизована, проспективна, кохортна студија. Истраживање је спроведено на клиници за Анестезиологију и интензивну терапију и Институту за медицинска истраживања Војномедицинске Академије у Београду након одобрења Етичког одбора (29.11.2017.) Студијом је обухваћено 125. критично оболелих пацијената, старијих од 18. година, оба пола, са секундарном сепсом која је настала као компликација перитонитиса, панкреатитиса и тешке трауме, а који су лечени у Јединици интензивне терапије на ВМА. Испитаници су укључени у студију након добијања писменог пристанка за укључење у студију од стране пацијента / члана породице и након испуњавања актуелних sepsis -3 критеријума за тешку сепсу и септични шок. Узорци венске крви за анализу цитокина сакупљени су првог, трећег и петог дана. У узорцима венске крви одређена је

концентрација про – и анти – инфламаторних цитокина коришћењем комерцијалног flow цитометријског кита (18 multiplex). Узорци крви су сакупљани и за хемокултуру, а стандардним микробиолошким испитивањима одређена је врста бактеријског узročника. За меру исхода коришћен је болнички морталитет, а пацијенти укључени у студију су праћени до отпуста из болнице (преживели) или смрти у болници (умрли). Сумарно анализирано, у дисертацији су коришћене адекватне и релевантне методе за испуњење постављених циљева и пружање одговора на постављене хипотезе.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Циљеви дисертације били су следећи:

1. На основу серумских концентрација про-инфламаторних (MIP-1 α , MCP-1, MIP-1 β , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-17A, INF γ , IP10, TNF- α) и анти-инфламаторних (IL-33, IL-31, IL-27, IL-13, IL-10, IL-4) медијатора код критично оболелих са секундарном сепсом утврдити да лисецитокински профил разликује у односу на основно стање које се компликовало секундарном сепсом (перитонитис, панкреатитис, траума).
2. На основу серумских концентрација про-инфламаторних (MIP-1 α , MCP-1, MIP-1 β , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-17A, INF γ , IP 10, TNF- α) и анти-инфламаторних медијатора (IL-33, IL-31, IL-27, IL-13, IL-10, IL-4) код критично оболелих са секундарном сепсом утврдити да ли се цитокински профил разликује у односу на врсту бактеријског проузроковача.
3. На основу серумских концентрација про-инфламаторних (MIP-1 α , MCP-1, MIP-1 β , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-17A, INF γ , IP 10, TNF- α) и анти-инфламаторних медијатора (IL-33, IL-31, IL-27, IL-13, IL-10, IL-4) код критично оболелих са секундарном сепсом утврдити утицај профила цитокина на исход (преживео, умро).
4. Утврдити концентрације наведених медијатора инфламације у три термина мерења и то: првог, трећег и петог дана.

Сви циљеви су јасно и прецизно конципирани и адекватно узрочно-последично повезани са хипотезама студије.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Резултати истраживања су систематично и јасно приказани.

1. Профил цитокина показао је да су нивои про-инфламаторних (MCP-1, TNF- α , MIP-1 β , IL-1 α , IP10) и анти-инфламаторних (IL-10, IL-33 и IL-27) цитокина знатно већи у групи перитонитиса у односу на групу панкреатитиса у првом дану мерења.

2. Поређењем нивоа цитокина између првог, трећег и петог дана мерења у груписекундарне сепсе која је настала као компликација трауме установљене су разлике код про-инфламаторних (IL-17A, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IP10, MIP-1 β , INF γ , MIP-1 α , IL-1 α , IL-12p70) и анти-инфламаторних (IL-33, IL-10, IL-31, IL-13) цитокина. Концентрације мерених цитокина су значајно расле између интервала мерења, тј. од првог ка петом дану.

3. Значајне разлике унивоима цитокина у погледу природе бактеријемје установљене су код свих цитокина, осим IL-8, у трећем дану мерења. Генерално, најнижи нивои су измерени код пацијената са полимикробном хемокултуром.

4. Сви цитокини у трећем дану мерења су се издвојили као значајни предиктори полимикробне хемокултуре.

5. Сви испитивани цитокини су се трећег дана мерења издвојили као значајни предиктори негативне хемокултуре.

6. Код пацијената са Грам-негативном хемокултуром сви цитокини су били значајни предиктори леталног исхода, осим IL-6.

7. IL-17A је добар предиктор леталног исхода код секундарне сепсе која је настала као компликација перитонитиса.

Кандидат је аутор и коаутор више оригиналних научних радова. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

1. Đukić S, Pavlović A, Ilić A, Božović A, Igrutinović G. et al. Cytokine profile in critically ill and/or injured patients with secondary sepsis-influence of different pathogenes, Vojnosanitetski Pregled. 2023; doi:10.2298/VSP230105054D M23

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Претрагом доступне литературе прикупљене претраживањем биомедицинских база података, уз употребу кључних речи: cytokines, sepsis, peritonitis, pancreatitis, trauma, blood culture, outcome, critical illness, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Комисија констатује да докторска

¹Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

дисертација кандидата Снежане Ђукић под називом: Карактеристике медијатора инфламације у системској циркулацији критично оболелих пацијената са секундарном сепсом порекла перитонитиса, панкреатитиса и тешке трауме, представља резултат оригиналног научног рада. Извештај о плагијаризму показао је подударање текста искључиво на местима која су била неопходна (последица навођења имена институција, афилијација чланова комисије, методологији која је слична методологији коришћеној у сличним истраживањима, библиографских података и претходно публикованих резултата докторандових истраживања). У осталим деловима докторске дисертације није присутна никаква врста плагијаризма, што је потврдио софтвер за плагијаризам, те спроведено истраживање представља оригинални докторски пројекат и резултат је рада докторанда Снежане Ђукић.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

У критично оболелих пацијената са секундарном сепсом која настаје као компликација перитонитиса, панкреатитиса и тешке трауме покреће се комплексан имунски одговор који се често карактерише дисфункцијом неутрофила и моноцита, кључних ћелија урођеног имунског одговора. Посебан проблем у лечењу критично оболелих са сепсом представља чињеница да велики број њих веома дуго борави у јединицама интензивне неге, практично у стању хроничне критичне болести. Бољи увид у имунски одговор критично оболелих би се могао стећи мерењем серумске концентрације већег броја медијатора инфламације са про- и анти-инфламаторним својствима (MIP-1 α , MCP-1, MIP-1 β , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-17A, IP10, INF γ , TNF- α , IL-33, IL-31, IL-27, IL-13, IL-10 и IL-4).

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Снежане Ђукић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Поглавље Литература садржи 155 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација. На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Снежане Ђукић под називом „Карактеристике медијатора инфламације у системској циркулацији критично оболелих пацијената са секундарном сепсом порекла перитонитиса, панкреатитиса и тешке трауме, по обиму и квалитету у потпуности одговара пријављеној теми дисертације и да су испуњени услови за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом Факултета и општим актом Универзитета.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Карактеристике медијатора инфламације у системској циркулацији критично оболелих пацијената са секундарном сепсом порекла перитонитиса, панкреатитиса и тешке трауме”, кандидата Снежане Ђукић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Милош Арсенијевић, доцент
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу
Хирургија
Председник комисије

Бојана Стојановић, доцент
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу
Патолошка физиологија

Члан комисије
Предраг Стевановић, редовни професор
Медицински факултет Универзитета у Београду
Хирургија са анестезиологијом

Члан комисије