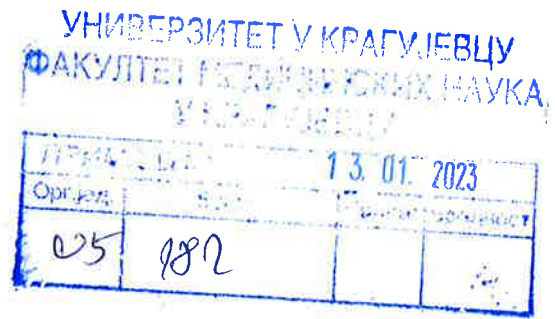


**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-867/18 од 15.11.2022. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Светлане Поповић под називом:

„Анализа фактора ризика удружених са неповољним исходима лечења код инвазивне кандидијазе“

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

1. **др Предраг Чановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник
2. **др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
3. **др Радослава Додер**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Инфективне болести, члан

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

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат Светлана Поповић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Инвазивне гљивичне инфекције (ИГИ) представљају значајан узрок морбидитета и морталитета имунокомпромитованих пацијената током продужене неутропеније после трансплантације солидних органа и матичних ћелија хематопоезе (МТХ). У Европи се повећао број оболелих од инвазивне аспергилозе (ИА) за 4,4%, посебно у јединицама интензивне неге, кандидемije за 10,8%, мукормикозе за 7,8%.

Инвазивна кандидијаза (ИК) је инфекција узрокована квасницом из рода *Candida* и представља инфекцију која може захватити крв, срце, мозак, очи, кости са развојем сепсе и/или септичног шока и најчешћа је болничка гљивична инфекција. Од свих болничких ИГИ око 85% је изазвано *Candidom*, а 45% кандидемija настаје у јединицама интензивног лечења. Годишње се региструје око 25000 случајева кандидемije у САД, са просечном инциденцом око 9 оболелих на 100000 становника и морталитетом од 19-24% у првих 30 дана, најчешће после седмог дана од позитивне хемокултуре. У Европије ИК четврти узрочник болничких инфекција крви са морталитетом од 42% -70% и више од половине болесника се открива у стању септичног шока. У Европи је инциденција 3,8 оболелих на 100 000 становника, са морталитетом од 37% - 42% у првих 30 дана болести који су хоспитализовани у ЈИЛ. Ризик за настанак ИК је лечење дуже од 4 дана у интензивној нези, механичка вентилација, АРАСН скор >20, хируршка интервенција, тотална парентерална исхрана, бубржена и/или срчана слабост и примена аминокликозида. Нове студије показују повећан број оболелих са инвазивном кандидемijом у популацији корисника интравенских опијата млађе старосне доби, а без ризичних фактора. У току пандемије КОВИД19, регистрован је повећан број оболелих са инвазивном кандидијазом у склопу примене имуносупресивних и имуномодулаторних лекова и продуженог лечења у ЈИЛ.

ИК је један од узрочника морбидитета и морталитета болесника са имунодефицијенцијом ХИВ/АИДС, код особа са трансплантацијом солидних органа и МТХ, оболелих који су на хемотерапији, са дијабетес мелитусом, код продужене неутропеније, код особа са централним венским катетером, код пацијената на дијализи и на терапији антибиотцима проширеног спектра деловања. Повећава се број оболелих и у центрима за трансплантацију солидних органа са порастом не-*Candida albicans* сојева. Студија Leroy-а и сарадника описује да су фактори ризика за смртни исход пацијената са инвазивном кандидијазом током 2005 и 2006 године у интензивној нези, дијабетес мелитус, механичка вентилација, имуносупресивна терапија и повишена температура. Друге студије потврђују дијабетес мелитус и имуносупресију као значајне факторе ризика за настанак ИГ и истичу значај присуства централног венског катетера, дужу употребу антибиотика гликопептида, хинолона и аминокликозида, операције гастроинтестиналног тракта и продужен боравк у ЈИЛ.

У доступној литератури обрађивани су појединачни фактори и њихова учесталост, који утичу на настанак и исход болесника лечених од инвазивне кандидијазе.

Имајући у виду све већи број болесника са инвазивном кандидијазом која је праћена високим морталитетом, да по питању неких фактора ризика за исход оболелих, као што је време депласирања централног венског катетера не постоје усглађени ставови, аутор је сматрао оправданим да приступи истраживању које би дало допирнос у сазнањима у овој области. У студији се анализира и

утицај других фактора, као и њихов синергистички ефекат на настанак и исход инвазивне кандидијазе.

На основу ових података могао би се предвидети исход болесника са инвазивном кандидијазом, правовремено предузети мере лечења - директна терапија или примена антигљивичне профилаксе у циљу спречавања настанка болести.

2.2. Процена научног доприноса и крајњег исхода

Очекује се да постоји статистички значајна разлика у преживљавању болесника са инвазивном кандидијазом који су нису имали неутропенију, добијали до 3 антибиотика, код којих је ЦВК депласиран после 24 сата од постављања дијагнозе ИК. Такође се очекује да је смртност је била значајно већа код болесника ван Јединице интензивног лечења. Значај студије би био у томе што би се на основу резултата, примениле мере за смањење или уклањање фактора ризика, чиме би се смањио број болесника са инвазивном кандидијазом, а самим тим и болнички трошкови.

Студија ће показати да ли и у којој мери придружене болести, испитивани фактори ризика за настанак или релапс инвазивне кандидијазе утичу на исход болести. Доказивањем поменутих хипотеза у клиничкој пракси могла би се предвидети инвазивна кандидијаза код одређених категорија болесника, спречила продужена хоспитализација применом антигљивичне профилаксе или правовремене циљане терапије. Краћи боравак у болници поред самог бенефита за пацијента представља и смањење болничких трошкова.

2.3. Наслов, циљеви и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „Анализа фактора ризика удружених са неповољним исходима лечења код инвазивне кандидијазе“

Циљеви: Циљ ове студије је да се код болесника са инвазивном кандидијазом испита значајност и квантификује утицај раније потврђених фактора ризика за релапс или смртни исход и да се открију нови фактори ризика.

Примарни циљ студије је да докаже да је присуство дијабетес мелитуса тип 1 или тип 2 чинилац, који је независно удружен са појавом смртог исхода код болесника са инвазивном кандидијазом.

Секундарни циљеви студије су:

1. Да се утврди да ли механичка вентилација, имуносупресивна терапија, централни венски катетер, дужа употреба антибиотика, многостуке операције у абдомену и повишена температура значајно утичу на учесталост смртог исхода код пацијената са инвазивном кандидијазом
2. Да се утврди да ли механичка вентилација, имуносупресивна терапија, централни венски катетер, дужа употреба антибиотика, многостуке операције у абдомену и повишена температура значајно утичу на учесталост релапса код пацијената са инвазивном кандидијазом
3. Да се испита да ли је учесталост смртог исхода код пацијената са инвазивном кандидијазом већа код пацијената старих 65 година и више.

4. Да се утврди да ли је учесталост смртог исхода код пацијената са инвазивном кандидијазом већа код пацијената код којих је централни венски катетер извађен у року краћем од 24 сата по настанку инфекције.
5. Да се утврди да ли неутропенија, старосна доб и прописивање више од 3 антибиотика имају синергистички ефекат на повећање смртности пацијената са инвазивном кандидијазом
6. Да се испита да ли боравак ван интензивне неге значајно повећава стопу смртности и релапс инвазивне кандидијазе у односу на болеснике лечене у интензивној нези.

Хипотезе: На основу досадашњих знања из ове области, постављене су следеће хипотезе:

Примарна хипотеза

Присуство дијабетес мелитуса тип 1 или тип 2 је чинилац који је независно удружен са појавом смртог исхода код болесника са инвазивном кандидијазом.

Секундарне хипотезе

1. Механичка вентилација, имуносупресивна терапија, централни венски катетер, дужа употреба антибиотика, многостуке операције у абдомену и повишена температура значајно утичу на учесталост смртог исхода код пацијената са инвазивном кандидијазом.

2. Механичка вентилација, имуносупресивна терапија, централни венски катетер, дужа употреба антибиотика, многостуке операције у абдомену и повишена температура значајно утичу на учесталост релапса код пацијената са инвазивном кандидијазом.

3. Учесталост смртог исхода код пацијената са инвазивном кандидијазом је већа код пацијената старих 65 година и више.

4. Учесталост смртог исхода код пацијената са инвазивном кандидијазом је већа код пацијената код којих је централни венски катетер извађен у року краћем од 24 сата по настанку инфекције.

5. Неутропенија, старосна доб и прописивање више од 3 антибиотика ступају у међусобне интеракције на начин да остварују неповољан, синергистички ефекат и доводе до повећања смртности пацијената са инвазивном кандидијазом.

6. Учесталост смртог исхода код пацијената са инвазивном кандидијазом лечених ван јединица интензивног лечења је већа у односу на болеснике у Јединици интензивног лечења.

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Истраживање је кохортна студија, са ретроспективним прикупљањем података, која ће бити спроведена на Војномедицинској академији (ВМА) у Београду и укључиће временски период од 1.01.2009 – 31.12.2021. године. У студији ће бити анализирана кохорта пацијената са дијагнозом инвазивне кандидијазе. Унутар ове кохорте биће издвојена подгрупа болесника који су умрли и она ће чинити групу случајева. Остали болесници у кохорти, који су преживели, ће чинити контролну групу тако да ће истраживање бити дизајнирано по типу угњеждене у кохорту студије случај-

контрола (nested-case control study). На сличан начин ће бити анализирани други, секундарни исходи студије, као што је нпр. релапс болести.

2.4.2. Популација која се истражује

Истраживачку популацију ће чинити болесници оба пола, старији од 18 година који су лечени у некој од интернистичких или хируршких Клиника, Јединици интензивног лечења и Ургентној интерној Клиници у ВМА, код којих је постављена дијагноза доказане или вероватне инвазивне кандидијазе. Подаци ће бити прикупљани ретроспективно у периоду од 01.01.2009. године до 31.12.2022 .године, са могућим продужењем периода до добијања адекватног узорка од 144 болесника.

1. Критеријуми за укључивање у студију су: хоспитализација у некој од хируршких или интернистичких клиника, јединицама интензивне неге ВМА, старост преко 18 година, оба пола, болесници са потврђеном дијагнозом инвазивне кандидијазе - доказан изолат било које врсте гљивице рода *Candida species* у хемокултури или у стерилним просторима или ткивима, болесници са вероватном дијагнозом ИК – позитиван налаз радиолошких претрага и маркера инвазивне гљивичне инфекције (манан). *BACT/ALERT* систем је коришћен за изолацију гљива из хемокултуре и перитонеалне течности. Микроорганизми су диференцирани помоћу *Matrik Assisted Laser Desorption ionization - Time of Mass Mass Spectrometri (MALDI-TOF-MS)* и *VAITEC*. Узорци серума за *Candida* специфична анти тела и *Candida* специфичан антиген - манан су рађени ензим везаним имуносорбент тестом (*ELISA*).

2. Критеријуми за неукључивање болесника у студију су: непотпуна медицинска документација, удружене инвазивне гљивичне инфекције кандидом и другим гљивицама и касно започињање антигљивичне терапије.

2.4.3. Узорковање

Студијски узорак ће бити консекутиван, тј. биће у студију укључени сви пацијенти који су имали инвазивну кандидијазу у наведеном временском периоду у датој установи, тако да ће се одговарати популацији хоспитализованих пацијената. Подаци ће бити прикупљени из историја болести и електронског информационог система, укључујући и рачун за болничко лечење, ретроспективним увидом. Изворни подаци ће бити дефинисане одговарајуће студијске варијабле за сваког испитаника понаособ.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

Примарна зависна варијабла је смртни исход, који ће се утврђивати на основу констатације о смрти коју је у историји болести забележио ординирајући лекар.

Примарна независна варијабла је дијабетес мелитус и укључиће постојање дијагнозе ове болести према дијагностичким кодовима Међународне класификације болести Светске здравствене организације, верзија 10 (E10 и E11), у историји болести датог испитаника.

Секундарне зависне варијабле ће бити релапс и рецидив инвазивне кандидијазе (поновно дијагностиковање инвазивне кандидијазе у року од 30 дана од почетка лечења прве епизоде

болести), појава накнадне компликације код болесника код кога је претходно дијагностикована ИК као што су инсуфицијенција виталног органа или хируршка интервенција и директни медицински трошкови болничког лечења.

Секундарне независне варијабле су: претходна хируршка интервенција, претходна перитонелана или хемодијализа, тотална парентерална исхрана (ТПН), примена антибиотика дуже од 4 дана, примена више од 3 антибиотика, примена централног венског катетера (ЦВК), инвазивна и неинвазивна вентилација, кортикостероиди, имуносупресивна терапија, биолошка терапија, хемотерапија, радиотерапија, неутропенија, сепса, трансплантација солидних органа, трансплантација коштане сржи, време дијагностиковања ИГИ од почетка хоспитализације, место изоловања *Candida-e* (трахеобронхијални аспират, узорак периферне крви, узорак перитонеалне течност и друго); време замене ЦВК по изоловању *Candida-e*; врста *Candida-e*, налаз антибиограма, бактеријска или гљивична колонизација ткива и/или органа (повремена, трајна, одсутна), вредности биомаркера инвазивних микоза, налаз визуализационих дијагностичких претрага (радиографија плућа, компјутеризована томографија плућа и абдомена); почетак, врста, начин и дужина примене антимицотика и њихова нежељена дејства.

Збуњујуће варијабле су: пол, старост, телесна температура, болничко одељење где је болесник лечен и основна болест која је била узрок хоспитализације.

2.4.5. Снага студије и величина узорка

Величину узорка је одређена на основу значајне разлике између учесталости пацијената оболелих од дијабетеса у групи пацијената са инвазивном кандидијом који су умрли (17.9%) и у групи оних који су преживели (4.3%), за коју је у студији *Leroy-a* показано да је значајна. Величина узорка је израчуната помоћу програма *G Power* верзија 3, на основу употребе двостраног χ^2 теста, уз снагу студије од 80% и вероватноћу грешке првог типа од 0.05, и уз подједнаку алокацију пацијената по групама. На основу прорачуна произилази да је довољна величина узорка од најмање 144 болесника.

2.4.6. Статистичка анализа

Добијени подаци ће прво бити примарно статистички обрађени дескриптивном статистиком, укупно и по групама. Цео узорак и групе ће бити описане мерама централне тенденције (средњом вредношћу и медијаном) док ће варијабилност бити описана стандардном девијацијом и опсегом забележених вредности. За континуирана обележја значајност између група биће одређивана Студентовим Т тестом (после потврде нормалности расподеле података) или *Mann-Whitney U* тестом (у случају да дистрибуција није нормална). Категоријска обележја регистрована су путем учесталости, а значајност разлике биће утврђивана применом χ^2 теста. Утицај појединачних фактора ризика на исходе пацијената са инвазивном кандидијом биће испитан прво помоћу униваријабилне бинарне логистичке регресије, да би затим тај утицај био коригован за утицаје других фактора помоћу мултиваријабилног модела бинарне логистичке регресије. Разлике у посматраним обележјима ће бити сматране за статистички значајне уколико је вероватноћа нулте хипотезе већа или једнака од 0.05.

Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Ово је прва студија у нашој земљи која обухвата болеснике са инвазивном кандидијазом у ЈИЛ, ван једицина ЈИЛ, центру за трансплантацију матичних ћелија хематопоезе, центру за трансплантацију солидних органа и центру за хемодијализу, анализира факторе ризика и њихов утицај на појаву и исход болести. Такође је анализирана повезаност одређеног типа *Candida* и исхода лечења.

Очекује се да студија докаже да је присуство дијабетес мелитуса значајан фактор за појаву смртог исхода код болесника са инвазивном кандидијазом, али да постоје и други чиниоци за неповољне исходе као што су старија животна доб, присуство одређених коморбидтета, присуство и време екстракције централног венског катетера по добијању позитивне хемокултуре, примена антибиотика широког спектра деловања као што су гликопептиди, хинолони и аминокликозиди. Такође, студија ће показати учесталост и утицај non- *Candida albicans* сојева на исход инвазивне кандидијезе и разлику у факторима ризика и учесталости ИК у јединицама ван ЈИЛ и ЈИЛ.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Продужење животног века као последица повећане примене антибиотика у профилактичне сврхе и за лечење тешких инфекција, имуномодулаторне, хемиотрапије и радиотерапије, развоја трансплантационе медицине је довело до повећаног броја оболелих од инвазивних гљивичних инфекција последњих десет година. Висок степен смртности, отежана дијагностика, специфична терапија и честе компликације захтевају брзу дијагностику и примену циљане терапије. Међутим, и даље нема довољан број публикација које разматрају проблем инвазивне кандидијезе са оваквим концептом који је приказан у студији и који разматра мултифакоријални узрок настанка и исхода ове болести.

Ово истраживање би показало постојање синергистичког дејства фактора ризика за настанак ИК и исход ових болесника.

Резултати студије ће указати на могуће мере у отклањању или смањењу познатих и ново регистрованих фактора ризика, што ће уз правовремено започету адекватну антимицотску терапију утицати на исход ИК, повећати преживљавање, смањити број болничких дана и трошкове лечења ових пацијената.

2.7. Кратка биографија и научно истраживачки рад кандидата

Др Светлана Поповић, специјалиста инфектолог, рођена је 24.06.1968. год. и завршила је Медицинском факултету Универзитета у Београду године са просечном оценом 8.12 и стекла стручно звање доктора медицине. На Војномедицинској академији је завршила специјализацију из инфективних болести и стално је запослена од 2008. године у Клиници за инфективне и тропске болести ВМА. Асистент је на предмету инфективне и тропске болести Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду од 2020. Положила је усмени докторски испит на Докторским академским студијама из области Клиничке и експерименталне фармакологије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу 2019. Публиковала је као први аутор 1 рад категорије М23 чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације

Popović S, Begović Kuprešanić V, Vešović N. Human dirofilariasis. *Srp Arh Celok Lek.* 2019;147(9-10):612-614. **M23**

Аутор и коаутор је у више радова. Поседује вишегодишње клиничко искуство у раду са пацијентима оболелим од бактеријских инфекција, укључујући и најтеже облике интрахоспиталних инфекција, септичних стања, инфекције централног нервног система. Консултант је у ЈИЛ, Клиникама интерне и хируршке групе и неуропсихијтарије. Учествовала је активно у лечењу оболелих од САРСКоВ-2 у КОВИД болницама КБЦ Земун и „Карабурма“. Члан је Хепатолошке секције и Инфектолошке секције СЛД.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Весна Беговић Купрешанић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране за ужу научну област *Инфективне болести*.

Проф. др Весна Беговић Купрешанић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и 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 проф. др Весне Беговић Купрешанић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. **Begović Kuprešanić V, Milanović M, Mikić D, Popović S, Hristović D, Rajić Dimitrijević R, Takić Radovanović T.** The influence of early antibiotic therapy on the clinical manifestation in patients with early lyme disease. *Srp Arh Celok Lek.* 2018;146(9-10):516-52 **M23**
2. Popović S, **Begović Kuprešanić V, Vešović N.** Human dirofilariasis. *Srp Arh Celok Lek.* 2019;147(9-10):612-614. **M23**
3. Bjelobaba I, **Begović-Kuprešanić V, Peković S, Lavrnja I.** Animal models of multiple sclerosis: Focus on experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 2018;96(6):1021-1042. **M21**
4. Šuljagić V, Milenković B, Perić A, Jovanović D, **Begović-Kuprešanić V, Starčević S, Tomić A, Vezmar Kovačević S, Dragojević-Simić V.** Healthcare associated Clostridioides difficile infection in adult surgical and medical patients hospitalized in tertiary hospital in Belgrade, Serbia: a seven years prospective cohort study. *Libyan J Med.* 2020;15(1):1708639.
5. Perić A, Rančić N, Dragojević-Simić V, Milenković B, Ljubenović N, Rakonjac B, **Begović-Kuprešanić V, Šuljagić V.** Association between Antibiotic Use and Hospital-Onset Clostridioides difficile Infection in University Tertiary Hospital in Serbia, 2011-2021: An Ecological Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(9):1178.

4. Научна област дисертације

Медицина

Предмет истраживања је учесталост инвазивне кандидијазе у ЈИЛ, ван ЈИЛ, у центру за трансплантацију матичних ћелија хематопоезе и солидних органа, дистрибуција врсте *Candida*, анализа познатих и нових фактора ризика за настанак болести и исход ових болесника.

Предмет истраживања, циљ и постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању су међусобно усклађени, а предложени ментор има научне компетенције које су подударне са предметом истраживања.

5. Научна област чланова комисије

1. **др Предраг Чановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник
2. **др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
3. **др Радослава Додер**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Инфективне болести, члан

Сви предложени чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Светлане Поповић имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

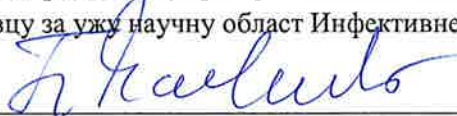
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат др Светлана Поповић испуњава све услове прописане Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 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. Ради се о оригиналном научном делу.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Светлане Поповић под називом „Анализа фактора ризика удружених са неповољним исходима лечења код инвазивне кандидијазе“ и одобрени њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Предраг Чановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник



др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан



др Радослава Додер, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Инфективне болести, члан



У Крагујевцу, 14.12.2022. године

