

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 13. 07. 2016. године, одлуком број IV-03-720/27 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Биљане Поповске - Јовичић под називом: „Анализа фактора значајних у диференцијалној дијагнози узрочника фебрилних стања непознате етиологије“, у следећем саставу:

- 1. Проф. др Олгица Гајовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник;
- 2. Проф. др Жељко Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан;
- 3. Проф. др Драган Микић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Инфектологија, члан;
- 4. Доц. др Владислав Воларевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;
- 5. Доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Биљане Поповске-Јовичић 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 др Биљане Поповске-Јовичић под називом „Анализа фактора значајних у диференцијалној дијагнози узročника фебрилних стања непознате етиологије“, урађена под менторством проф. др Предрага Чановића, редовног професора Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, представља оригиналну студију која је испитивала клиничке и лабораторијске параметаре фебрилних стања непознате етиологије, у циљу диференцијалне дијагнозе инфективних и неинфективних болести. У оквиру студије код болесника са фебрилним стањем непознате етиологије анализиран је и цитокински профил.

Фебрилност нејасног порекла (FUO, eng. *Fever of unknown origin*) су први пут дефинисали *Petersdorf* и *Besson* 1961. године као температуру која траје дуже од три недеље, у неколико наврата прелази 38,3°C и чији узрок остаје неоткривен након једне недеље хоспиталног испитивања. Напретком савремене медицине постојала је потреба за неколико модификација првобитне дефиниције. Тридесет година касније *Durack* и *Street* предлажу две измене које су и данас прихваћене као златни стандард у дефинисању FUO. Измене се односе на разлику између класичног FUO и фебрилних стања која су удружена са неутропенијом, вирусом хумане имунодефицијенције (HIV) и нозокомијалним инфекцијама, као и на краће трајање хоспиталног испитивања, уместо седам, три дана.

Фебрилна стања нејасног порекла представљају велики изазов за клиничаре јер диференцијална дијагноза обухвата више поремећаја него било које друго медицинско стање. До сада је откривено преко 200 различитих узročника FUO којима припадају веома ретки, али и релативно чести клинички ентитети. Према етиолошким узročницима FUO се деле у четири велике групе обољења: инфективна, малигна, реуматолошка и друге болести које укључују грануломатозне болести, температуру изазвану лековима и измишљену температуру. Упркос развоју брзих лабораторијских тестова и моћних дијагностичких уређаја број недијагностикованих случајева FUO је и даље значајан.

Удео ових етиолошких група се од 1960. године па до данас стално мења. У време када су *Petersdorf* и *Besson* објавили прве податке, 1961. године, инфективне болести су биле најчешћи узрочник FUO. Деценију касније, *Petersdorf* је објавио да се дистрибуција између четири групе FUO изменила. Током осамдесетих година прошлог века број инфективних и реуматолошких болести је био у опадању, док је била повећана учесталост малигних болести. Према подацима истраживања из 2015. године највеће учешће и даље имају инфективне болести. Иако су и даље водећи узрок обољевања, уочен је пораст фреквенце реуматолошких обољења. Сматра се да је увођење визуализирајућих дијагностичких процедура као што су ехосонографски прегледи, компјутеризована томографија и магнетна резонанца допринели у бржој дијагностици солидних тумора и апсцеса.

Примећено је да различити узрочници фебрилности често иду у пратњи патолошких вредности неспецифичних лабораторијских анализа. Међутим, основне лабораторијске анализе се у диференцијалној дијагнози фебрилних стања недовољно користе, тако да се њихов значај нема адекватно место. Пар истраживачких група је у последњих неколико година указало на значај клиничких карактеристика и неспецифичних лабораторијских анализа у диференцирању инфективних и неинфективних узрочника (Cunha A. Burke, Stamatis P. Efstathiou и аутори). Неколико аутора издваја феритин, као параметар који може бити значајан у диференцијацији инфективних и неинфективних болести.

С обзиром да фебрилна стања непозатог узрока и поред напретка савремене медицине представљају дијагностички изазов, у овој студији смо анализирали учесталост, клиничке манифестације, лабораторијске анализе и удео различитих дијагностичких процедура приликом постављене дијагнозе.

Анализа је обухватала најпре диференцијацију групе инфективних и неинфективних болести, као и диференцијацију између групе инфективних болести, реуматолошких болести, малигних болести, других болести и групе недијагностикованих болесника.

У студији је учествовао 121 болесник који је испуњавао критеријуме за FUO, дијагноза је постављена код 114 болесника, док је 7 болесника чинило групу недијагностикованих болесника.

Ова студија показује значајне разлике у испитиваним варијаблама које могу имати допринос у клиничком раду са FUO болесницима. На првом месту, у нашем истраживању се издвојило шест клиничких ентитета што указује да дијагностички приступ треба да буде усмерен према познатој фреквенци етиолошких узрочника и да најпре треба искључити честе узрочнике FUO, а након тога узети у разматрање мање познате болести.

Испитивањем клиничких карактеристика између група откривено је да постоји разлика у испољавању неких клиничких симптома и знакова између група инфективних и неинфективних болести, као и између пет етиолошких група болесника.

Статистичком анализом је утврђено да лабораторијски параметри као што су феритин, С-реактивни протеин и прокалцитонин имају значаја у диференцијацији инфективних и неинфективних болести. Такође, утврђено је и да други лабораторијски параметри који припадају основим хематолошким и биохемијским анализама могу бити од значаја у диференцијацији пет етиолошких група болесника.

Резултати истраживања јасно показују да клиничке манифестације и неспецифичне лабораторијске анализе имају своје место у диференцијалној дијагнози нејасних фебрилних стања. Наши резултати могу бити од значаја у формирању дијагностичког алгорита чиме ће се избећи нефокусирани приступ у постављању дијагнозе.

С обзиром да диференцијална дијагноза обухвата преко 200 различитих клиничких ентитета, а број недиагностикованих случајева FUO у новијим истраживањима се креће до 30%, значај истраживања је спречити непотребну употребу антибиотика, скрати трајање хоспитализације и смањити обим извођења дијагностичких процедура.

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

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "*Medline*" и "*Cochrane database of systematic reviews*" помоћу следећих кључних речи: „pyrexia“, „fever“, „fever of unknown origin“, „ferritin“, и њиховом комбинацијом, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Биљане Поповске-Јовичић под називом: „Анализа фактора значајних у диференцијалној

дијагнози узрочника фебрилних стања непознате етиологије“, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Биљана Поповска-Јовичић, рођена је 12. 02. 1979. године у Крагујевцу, где је завршила основну и средњу школу са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу уписала је 1998. године, а завршила 2006. године са просечном оценом 8,51 (осам и 51/100).

Запослена је на Клиници за инфективне болести КЦ Крагујевац од 2008. године. У марту 2015. године положила је специјалистички испит на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу из области Инфективне болести.

На Факултету медицинских наука у Крагујевцу запослена је од децембра 2008. године, најпре у звању сарадника у настави, а од јуна 2015. године у звању асистента за ужу научну област Инфективне болести. Аутор је и коаутор 3 рада у часописима од међународног значаја и 11 радова у часописима националног значаја.

Докторске академске студије, уписала је на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу школске 2008/2009. године, а усмени докторски испит на смеру „Имунологија, инфекција, инфламација“ положила је октобра 2010. године. Ангажована је као главни истраживач на јуниор пројекту ЈП 12-14. Учествовала је на симпозијумима и конгресима са тематиком инфективне патологије.

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

Кандидат др Биљана Поповска-Јовичић остварила је право на одбрану докторске дисертације, на основу радова објављених у целини у међународним часописима - 3 рада у целини публикована у научним часописима са „SCI” листе:

1. **Popovska-Jovičić B**, Čanović P, Gajović O, Raković I, Mijailović. Fever of unknown origin: Most frequent causes in adults patients. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73 (1): 21-25. (M23, 3 бода)

2. Jakovljevic B.M, Mijailovic D.Z, **Popovska-Jovicic D.B**, Canovic S.P, Gajovic M.O, Jovanovic R.M, Petrovic S.D, Milovanovic Z.O, Đorđević D.N. Assessment of Viral Genotype Impact to the Cost Effectiveness and Overall Cost of Care for Peg-Interferon-2a+Ribavirine treated Chronic Hepatitis C patients. *Hepat Mon* 2013; 13 (6): e6750. (**M23**, 3 бода)
3. Petrović D, Mijailović Ž, **Popovska B**, Čanović P. Assessment of patient eligibility for kidney transplant procedure. *Med Glas* 2012;9(2):174-179. (**M23**, 3 бода).

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се подударају. Одобрени циљеви истраживања су у складу са постављеним циљевима у раду. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном.

Докторска дисертација др Биљане Поповске - Јовичић написана је на 127 страна и садржи следећа поглавља: увод, циљеве истраживања, материјал и методе, резултате, дискусију, закључак и литературу. Рад садржи 3 схеме, 10 табела и 54 слике. Поглавље литература садржи 170 цитираних библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат је јасно и сажето, користећи најсавременије литературне податке, изложио садашњи ниво знања о испитиваној теми и значају изабране теме за медицинску науку. Кандидат је јасно изложио непознанице о теми и повезао их са темом свог рада. Циљеви и конкретни задаци су јасно изложени а односе се на првом месту на диференцијалну дијагнозу између инфективних и неинфективних болести код болесника који испуњавају критеријуме за фебрилна нејасна стања непознате етиологије, а затим и на диференцијалну дијагнозу између инфективних, реуматолошких, малигних и других болести.

Материјал и методологија рада су истоветни са наведеним у пријави дисертације. Методологија рада је презентована веома прецизно и на одговарајући начин. Све технике коришћене у студији су детаљно описане.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани са 7 табела и 54 слике. Најпре су табеларно и графички приказани резултати који се односе на

клиничке карактеристике између инфективних и неинфективних болести, као и између пет група болесника. Анализом основних лабораторијских анализа утврђено је да постоји статистички значајна разлика између групе инфективних и неинфективних болести у вредностима С-реактивног протеина, феритина и прокалцитонина. Такође, уочено је да међу појединим етиолошким групама, постоји статистички значајна разлика у вредностима елемената леукоцитарне формуле (гранулоцити, лимфоцити, моноцити) и биохемијских анализа (алкална фосфатаза, гама-глутамил-транспептидаза и лактат-деhidрогеназа). Са друге стране, статистичком анализом је утврђено да неки запаљенски параметри као што су леукоцити, седиментација и фибриноген нису од значаја за диференцијалану дијагнозу фебрилних стања непознате етиологије. У циљу даље евалуације анализиран је допринос циљаних дијагностичких процедура и утврђено је да су ехосонографски прегледи имали највећи значај при постављању дијагнозе.

У поглављу Дискусија добијени резултати су анализирани и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих па и конфликтних података о сврсисходности одређених клиничких и лабораторијских параметара у диференцијалној дијагнози фебрилних стања непознате етиологије. Такође су анализирани актуелни ставови и сазнања из оригиналних и ревијских научних радова поменуте области.

Поглавље Закључци је дато у форми прецизно дефинисаних констатација високе релевантности и употребљивости, редоследом који одговара постављеним циљевима.

Литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности. Цитиране су библиографске јединице из домаћих и иностраних стручних публикација и званичних интернет презентација.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

У складу са задатим циљевима, а на основу постигнутих резултата извели смо следеће закључке:

1. Болести које припадају групи неинфективних болести представљају најчешћи узрок фебрилности непознатог порекла,

2. Инфективне болести представљају најчешћи узрок фебрилности непознатог узрока у односу на групу реуматолошких, малигних, других болести и групу недијагностикованих болести,

3. Постоји разлика у испољавању клиничких симптома и знакова између групе инфективних и неинфективних болести, као и између групе инфективних, реуматолошких, малигних, групе других и групе недијагностикованих болести,

4. Између групе инфективних и неинфективних болести постоји значајна разлика у вредностима С-реактивног протеина, прокалцитонина и феритина,

5. Постоји разлика у одређеним хематолошким и биохемијским анализама између групе инфективних, реуматолошких, малигних, групе других болести и групе недијагностикованих болести,

6. У оквиру визуализирајућих процедура ехосонографски прегледи су имали највише удела у постављању дијагнозе код болесника са нејасним фебрилним стањем.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Ово истраживање је указало да се код болесника са дуготрајном температуром, доминирају неинфективне болести, међу којима су реуматолошке болести најбројније. На основу резултата истраживања, код болесника са дуготрајном температуром увек треба размотрити и неинфективне болести, јер инфективне болести и инфекције, представљају само један од могућих узрочника. У истраживању су јасно приказане лабораторијске анализе које могу имати значаја у диференцијалној дијагнози између инфективних и неинфективних болести, као и анализе које могу бити од значаја у диференцијацију пет етиолошких група болесника, што свакако има примену у клиничкој пракси. Показано је да су одређени клинички симптоми и знаци различито испољени код болесника са нејасним фебрилним стањем што заједно са неспецифичним лабораторијским анализама може представљати смерницу приликом извођења циљаних дијагностичких процедура. Анализом циљаних дијагностичких процедура утврђено је да су ехосонографски прегледи имали највећи допринос при постављању дијагнозе што од значаја за клинички рад.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Део резултата овог истраживања је објављен као оригиналан научни рад у часопису од међународног значаја. Резултати су такође представљени у форми презентација и оралног излагања на више значајних националних конференција из области инфектологије. Планирано је и да остали резултати овог истраживања буду публиковани у неком од истакнутих часописа од међународног значаја.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Биљане Поповске - Јовичић под називом **„Анализа фактора значајних у диференцијалној дијагнози инфективних и неинфективних узрочника фебрилних стања непознате етиологије“**, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим научним сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Биљане Поповске - Јовичић урађена под менторством проф. др Предрага Чановића, представља оригинални научни рад и има велики научни и практични значај у диференцијацији фебрилних стања непознате етиологије.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом **„Анализа фактора значајних у диференцијалној дијагнози инфективних и неинфективних узрочника фебрилних стања непознате етиологије“**, кандидата др Биљане Поповске - Јовичић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Олгица Гајовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник;

Проф. др Жељко Мијаиловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан;

Проф. др Драган Микић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Инфектологија, члан;

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

Доц. др Иван Јовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан.

Крагујевац, 28.08.2016. године