

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 17.03.2026. године, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„Испитивање предиктивне вредности система скоровања за пријем у јединицу интензивног лечења и исход лечења пацијената оболелих од ковид-19 болести“**

кандидата клин. асист. др Милице Брајковић, запослене на Одељењу интернистичког интензивног лечења Клиничко-болничког центра Бежанијска коса.

<b>Име и презиме ментора</b>	<b>Звање</b>	<b>Научна област</b>	<b>Установа у којој је запослен</b>
др Марија Здравковић	Професор	Интерна медицина - кардиологија	МФУБ
др Миодраг Вукчевић	Доцент	Интерна медицина - пулмологија	МФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

<b>Име и презиме члана комисије</b>	<b>Звање</b>	<b>Научна област</b>	<b>Установа у којој је запослен</b>
др Михаило Стјепановић	Доцент	Интерна медицина - пулмологија	МФУБ
др Спасоје Попевић	Доцент	Интерна медицина - пулмологија	МФУБ
др Сања Шарац	Професор	Клиника за пулмологију	ВМА

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**А) Приказ садржаја докторке дисертације**

Докторска дисертација клин. асист. др Милице Брајковић написана је на укупно 58 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, испитаници и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 31 табела

и 33 графикана. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и списак скраћеница коришћених у тексту.

У **уводу** је дефинисан глобални значај и епидемиологија ковид-19 пандемије, као и подаци о морбидитету и морталитету у току ковид-19 пандемије. Такође, детаљно су објашњени основни патофизиолошки механизми ковид-19 болести, као и различите клиничке презентације. Дат је осврт на клинички ток болести, форме болести уз објашњење механизма тешких форми болести. С обзиром да се ради о пандемијској болести, представљен је значај јединица интензивног лечења и организације здравственог система у току пандемије, као и стратификација ризика и преглед најчешће коришћених скорова раног упозорења за процену ризика. Објашњени су критеријуми и досадашњи докази о искористљивости скорова раног упозорења (REMS, MEWS, NEWS, NEWS 2 и qSOFA скор) код пацијената у јединици интензивног лечења и код ковид-19 пацијената. На крају је приказан преглед и значај најчешће коришћених специфичних ковид-19 скорова за процену ризика од неповољног клиничког исхода укључујући 4C Mortality skor, CALL skor, COVID-GRAM и AIDA скор.

**Циљеви рада** су прецизно дефинисани. Састоје се из утврђивања дијагностичке тачности различитих скорова раног упозорења у предикцији неповољних клиничких исхода, као и идентификације независних предиктора неповољног клиничког исхода код ковид-19 пацијената.

У поглављу **испитаници и методе** наведено је да се ради о опсервационој кохортној студији која је обухватила укупно 3068 ковид-19 пацијената који су лечени у Клиничко-болничком центру Бежанијска коса. Јасно су наведени укључујући критеријуми као и критеријуми за пријем пацијената у јединицу интензивног лечења. Набројани су сви параметри који су прикупљани, као и критеријуми за коришћене скорове раног упозорења. Представљене су и статистичке методе које су коришћене у анализи података.

У поглављу **резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати. Резултати су илустровани великим бројем табела и графикана.

**Дискусија** је написана јасно и прегледно, уз детаљан приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације. Посебан осврт дат је на дијагностичку тачност испитиваних скорова код ковид-19

пацијената, као и на независне предикторе неповољног клиничког исхода код ковид-19 пацијената, укључујући старост, ЦТ скор, вредност серумске уреје и присуство бактеријске суперинфекције.

У поглављу **закључци** таксативно су приказани најважнији закључци истраживања и њихов значај за ковид-19 пандемију, али и потенцијални значај за друге болести.

## **Б) Провера оригиналности докторске дисертације**

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Испитивање предиктивне вредности система скоровања за пријем у јединицу интензивног лечења и исход лечења пацијената оболелих од ковид-19 болести”, аутора клин. асист. др Милице Брајковић, констатујем да утврђено подударање текста износи 19%. Овај степен подударности последица је коришћења стандардних медицинских термина и система скоровања (нпр. скорови раног упозорења), које није могуће модификовати, јер представљају универзално прихваћене стручне изразе. Орштим фразама и реченицама које се често користе, а које не носе препознатљиви ауторски печат (нпр. разлика није била статистички значајна). Лабораторијским параметрима, као што су нпр. хематокрит, АСТ, АЛТ, укупни протеини, албумин и слично, који се рутински користе у клиничкој пракси и научним истраживањима, те се неизбежно формулишу на исти начин. Статистичким подацима и формулацијама као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације што је у складу са чланом 9. Правилника.

## **Ц) Кратак опис постигнутих резултата**

Испитивана је предиктивна вредност различитих скорова раног упозорења (MEWS, NEWS, NEWS2, REMS и qSOFA) за процену ризика од неповољног клиничког исхода, пријема у јединицу интензивног лечења и морталитета код пацијената оболелих од ковид 19 инфекције. Студија је спроведена као опсервациона кохортна студија на укупно 3608 хоспитализованих пацијената. У анализи су коришћене методе дескриптивне и аналитичке статистике, укључујући Студентов  $t$  тест, тест суме рангова, Пирсонов  $\chi^2$  тест, ROC анализу, као и униваријантну и мултиваријантну логистичку регресиону анализу. Дијагностичка тачност испитиваних скорова процењивана је на основу

сензитивности, специфичности, позитивне и негативне предиктивне вредности, као и површине испод ROC криве (AUC).

Резултати су показали да је REMS скор имао највећу дијагностичку тачност у предикцији неповољног исхода код пацијената са ковид 19 инфекцијом. REMS је показао сензитивност од 72,1%, специфичност од 74,9%, позитивну предиктивну вредност од 20,6% и негативну предиктивну вредност од 96,8%, чиме је издвојен као најпоузданији модел међу свим испитиваним скоровима раног упозорења. NEWS и NEWS2 скорови такође су показали добру предиктивну вредност, посебно код пацијената са израженијим респираторним поремећајима, док су MEWS и qSOFA имали нижу укупну дијагностичку тачност у поређењу са REMS скором. ROC анализа је потврдила највећу површину испод криве за REMS, што указује на најбољу способност дискриминације пацијената са високим ризиком од неповољног исхода.

Униваријантна логистичка регресиона анализа је показала да су старост, виши ЦТ скор, повишене вредности урее, присуство бактеријске суперинфекције, као и више вредности свих испитиваних скорова раног упозорења, значајно повезани са неповољним исходом. У мултиваријантној логистичкој регресионој анализи, као независни предиктори неповољног исхода издвојили су се REMS скор, старост пацијената, виши СТ скор, повишене вредности урее и присуство бактеријске суперинфекције ( $p < 0,001$ ). Добијени резултати указују да комбинација клиничких, радиолошких и лабораторијских параметара има значајну улогу у раној стратификацији ризика и процени прогнозе код пацијената оболелих од ковид 19 инфекције.

#### **Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе**

Резултати ове докторске дисертације у великој мери су у сагласности са резултатима досадашњих истраживања која су испитивала прогностичку вредност скорова раног упозорења код пацијената оболелих од ковид 19 инфекције. Иако су током пандемије развијени бројни ковид 19 специфични скорови, значајан број студија био је усмерен на процену применљивости већ постојећих скорова раног упозорења, пре свега због њихове једноставности, брзе примене и могућности коришћења у условима великог оптерећења здравственог система. Резултати приказани у овој дисертацији потврдили су да скорови који интегришу већи број клиничких параметара, посебно оних који одражавају респираторну и системску дисфункцију, имају већу прогностичку вредност у односу на једноставније моделе.

У овој студији REMS скор показао је највећу дијагностичку тачност у предикцији неповољног клиничког исхода, што је у складу са резултатима студије Tsai и сарадника, који су такође показали супериорност REMS скорa у односу на NEWS и MEWS у предвиђању болничког морталитета код пацијената са ковид 19 инфекцијом. Аутори су нагласили да REMS скор има бољу дискриминаторну способност јер, поред виталних параметара, укључује и старост пацијента, која представља један од најзначајнијих независних фактора ризика за смртни исход код ковид 19 инфекције. Резултати ове дисертације додатно потврђују ова запажања, јер је и у мултиваријантној логистичкој регресионој анализи старост идентификована као независни предиктор неповољног исхода.

Слично резултатима ове дисертације, више студија је показало да NEWS и NEWS2 скор имају добру предиктивну вредност, нарочито код пацијената са израженим респираторним оштећењем. Martin-Rodriguez и сарадници показали су да NEWS2 скор има високу предиктивну вредност за рано клиничко погоршање и краткорочни морталитет код пацијената са ковид 19 инфекцијом, при чему су пацијенти са NEWS2 скором  $\geq 8$  имали значајно већи ризик од неповољног исхода. И резултати ове дисертације потврдили су добру прогностичку вредност NEWS и NEWS2 скорова, али су њихове дијагностичке перформансе ипак биле ниже у односу на REMS скор. Ова разлика се највероватније може објаснити чињеницом да REMS, за разлику од NEWS и NEWS2, у модел укључује старост пацијента као варијаблу, што значајно побољшава процену ризика код старијих пацијената са тешком формом болести.

Резултати ове студије су такође у складу са истраживањем Veldhuis и сарадника, који су показали да NEWS2 има добру предиктивну вредност за пријем у јединицу интензивног лечења, посебно код пацијената са тешком хипоксемијом и брзом прогресијом респираторне инсуфицијенције. Ипак, у овој дисертацији REMS је показао бољу укупну дијагностичку тачност у односу на NEWS2, што указује да комбиновање параметара респираторне дисфункције са општим параметрима физиолошког оштећења и старошћу пацијента омогућава бољу стратификацију ризика.

qSOFA скор у овој дисертацији показао је нижу осетљивост и слабију укупну прогностичку вредност у односу на остале испитиване скорове. Ови резултати су у складу са бројним студијама које указују да qSOFA, иако једноставан за примену, има ограничену употребну вредност код пацијената са ковид 19 инфекцијом, пре свега због тога што не укључује параметре оксигенације и тежине респираторне инсуфицијенције, који представљају кључне елементе клиничке слике код ових пацијената. Слично томе,

MEWS скор је у овој студији имао ограниченију предиктивну вредност у односу на REMS, NEWS и NEWS2, што је у складу са литературним подацима који указују да овај скор има мању специфичност код пацијената са ковид 19 инфекцијом.

Поред анализе скорова раног упозорења, у овој дисертацији су идентификовани и независни клинички и лабораторијски предиктори неповољног исхода. Значај старости као независног предиктора потврђен је у бројним епидемиолошким студијама које су показале да старији пацијенти имају значајно већи ризик од развоја тешке форме болести, потребе за механичком вентилацијом и смртог исхода. Добијени резултати су у складу са патофизиолошким механизмима ковид 19 инфекције, јер старост корелира са присуством коморбидитета, имуносенесценцијом и већом склоношћу ка развоју системске инфламације и мултиорганске дисфункције.

У овој студији виши СТ скор показао се као независни предиктор неповољног исхода, што је у сагласности са резултатима бројних радиолошких студија које су показале да екстензивнија захваћеност плућног паренхима корелира са тежом клиничком сликом, већом потребом за респираторном потпором и већим ризиком од морталитета. Раније студије су показале да СТ скор има значајну прогностичку вредност јер директно одражава степен дифузног алвеоларног оштећења и тежину интерстицијалне пнеумоније. Резултати ове дисертације потврђују значај радиолошке процене у раној стратификацији ризика код пацијената са ковид 19 инфекцијом.

Повишене вредности уреје такође су се показале као независан предиктор неповољног исхода, што је у складу са резултатима великог броја студија које указују да параметри бубрежне функције имају значајну прогностичку вредност код пацијената са ковид 19 инфекцијом. Повишена уреја може одражавати акутно бубрежно оштећење, хипоерфузију, системску инфламацију или мултиорганску дисфункцију, који су чести код тешких форми болести. Слични резултати приказани су и у студијама које су анализирале 4C Mortality скор, у коме вредности уреје представљају једну од кључних варијабли.

У овој дисертацији присуство бактеријске суперинфекције идентификовано је као значајан независни предиктор неповољног исхода, што је у складу са резултатима досадашњих истраживања која показују да секундарне бактеријске инфекције значајно повећавају ризик од сепсе, продужене механичке вентилације, мултиорганске дисфункције и смртог исхода. Више студија указало је да пацијенти са развојем бактеријске суперинфекције имају израженији инфламаторни одговор, више вредности CRP-а и прокалцитонина, као и значајно лошију прогнозу.

Резултати ове докторске дисертације потврђују да скорови раног упозорења могу имати значајну улогу у иницијалној процени и стратификацији ризика код пацијената оболелих од ковид 19 инфекције. Посебан значај има REMS скор, који је у овој студији показао највећу дијагностичку тачност и најбољу способност идентификације пацијената са повећаним ризиком од неповољног исхода. Добијени резултати су у великој мери у складу са резултатима досадашњих истраживања и додатно потврђују значај интеграције клиничких, радиолошких и лабораторијских параметара у процени тежине болести и прогнозе код пацијената са ковид 19 инфекцијом.

#### **Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације**

**Brajkovic M, Vukcevic M, Nikolic S, Dukic M, Brankovic M, Sekulic A, Popadic V, Stjepanovic M, Radojevic A, Markovic-Denic L, Rajovic N, Milic N, Tanasilovic S, Todorovic Z, Zdravkovic M. The Predictive Value of Risk Factors and Prognostic Scores in Hospitalized COVID-19 Patients. Diagnostics (Basel). 2023 Aug 11;13(16):2653. doi: 10.3390/diagnostics13162653. M22 ИФ 3.3**

#### **Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке**

Истраживање за докторску дисертацију клин. асист. др Милице Брајковић је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 30.09.2021. год. под бројем: 1322/IX-61 и Етичким одбором здравствене установе КБЦ „Бежанијска коса“ дана 18.05.2021.год., под бројем 3102.

#### **Г) Закључак (образложење научног доприноса)**

Докторска дисертација „Испитивање предиктивне вредности система скоровања за пријем у јединицу интензивног лечења и исход лечења пацијената оболелих од ковид-19 болести“ клин. асист. др Милице Брајковић представља оригинални научни допринос у разумевању значаја ране стратификације ковид-19 пацијената и искористљивости различитих скорова раног упозорења у тријажи пацијената и идентификацији оних који су у ризику од развој тешких, животно-угрожавајућих форми болести. Добијеним резултатима, као и упоредном анализом прогностичке тачности различитих скорова, на великом броју испитаника идентификован је скор раног упозорења са највећом дијагностичком тачношћу (REMS скор). У односу на критеријуме различитих скорова, а у складу са патофизиолошким механизмима болести, показан је детаљан осврт на разлике у добијеним резултатима међу скоровима, као и упоредна анализа добијених резултата

са резултатима других истраживања. Поред анализе испитиваних скорова, идентификовани су и независни предиктори неповољног клиничког исхода (старост, ЦТ скор, вредност серумске урее, присуство бактеријске суперинфекције) који су детаљно разматрани и који могу послужити за развој специфичног ковид-19 скор. Добијени резултати говоре у прилог томе да широко коришћени скорови раног упозорења могу бити корисни клинички алати и у пандемијским болестима и да значајно могу унапредити стратификацију пацијената и идентификацију оних који су у ризику од неповољног клиничког исхода. Ово је нарочито значајно имајући у виду да пандемијске болести угрожавају велики проценат становништва и представљају огроман терет за здравствене системе широм света.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију клин. асист. др Милице Брајковић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 11.05.2026.

Чланови Комисије:

Доц. др Михаило Стјепановић,

\_\_\_\_\_

Доц. др Спасоје Попевић,

\_\_\_\_\_

Проф. др Сања Шарац,

\_\_\_\_\_

Ментор:

Проф. др Марија Здравковић

\_\_\_\_\_

Коментор:

Доц. др Миодраг Вукчевић

\_\_\_\_\_