

УПУТСТВО ЗА ПИСАЊЕ ИЗВЕШТАЈА О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
– обавезна садржина –
(Свака рубрика мора бити попуњена.)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовao комисију На основу члана 55. Закона о високом образовању, на 5. седници Наставно-научног већа одржаној дана 07.03.2016., именује се комисија за оцену докторске дисертације под насловом „Анализа респираторних поремећаја током спавања код жена са ризичним трудноћама“</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <ol style="list-style-type: none">1. проф. др Зорица Грујић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Гинекологија и опстетриција, Клинички центар Војводине, Клиника за гинекологију и акушерство, датум избора у звање: 22.12.2015.2. проф. др Биљана Звездин, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Интерна медицина (Пнеумофизиологија), Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица, датум избора у звање 01.03.2012.3. проф. др Ана Митровић Јовановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, Клиника за гинекологију и акушерство „Народни фронт“, Београд, датум избора у звање 03.12.2013.
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Драган, Ратко Стајић</p> <p>2. Датум рођења, општина, република: 20.08.1970. године, Мостар, БИХ</p> <p>3. Датум одбране, место и назив магистарске тезе: 06.06.2007., Медицински факултет у Новом Саду; „Утицај животне средине на психосоцијални и медицински аспект менопаузе“</p> <p>4. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: Магистар медицинских наука; ужа област: гинекологија и акушерство</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
„Анализа респираторних поремећаја током спавања код жена са ризичним трудноћама“

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са знаком броја страна поглавља, слика, шема, графикона и сл.

Докторска дисертација асист. мр сц. мед. др Драгана Стајића конципирана је следећим поглављима:

1. УВОД
2. ФИЗИОЛОГИЈА РЕСПИРАТОРНОГ И КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА У ТРУДНОЋИ
3. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА
5. ИНТЕРПРЕТАЦИЈА РЕЗУЛТАТА ДОБИЈЕНИХ ИСТРАЖИВАЊЕМ
6. ДИСКУСИЈА РЕЗУЛТАТА
7. ЗАКЉУЧЦИ
8. ЛИТЕРАТУРА

Текст завршне докторске дисертације асист. мр сц. мед. др Драгана Стајића има следеће карактеристике:

- Обим рада обухвата 138 куцаних страна, од чега се 113 страница односе на основни и 25 на остали текст рада;
- Основни текст рада подељен је на 8 делова и илустрован је са: 7 слика, 10 табела, 22 графикона и 16 фуснота;

Иза основног текста налазе се прилози, преглед консултоване литературе и биографија кандидата

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

У циљу идентификације кључних резултата овог рада и давања закључног мишљења о њему, изложиће се краћа анализа његових делова, по редоследу како су написани:

1. УВОД

У оквиру теоретског разматрања на пољу респираторних поремећаја током спавања, кандидат нас усмерава ка идентификацији ових патолошких стања у трудноћи. Најновијим истраживањима доказано је да хипоксемија која настаје током ноћних криза дисања посебно негативан ефекат испољава на оксигенацију плода као и саму трудницу. То се највише одражава у склопу већ постојећих патолошких стања трудноће (хипертензија, прееклампсија, гојазност, дијабетес), те долази до чешћег рађања превремено рођене деце, интраутериног застоја раста плода (ИУГР) и већег постнаталног морбидитета и морталитета.

Појам ризична трудноћа, који слови у наслову дисертације, није унифициран и егзактан ентитет у перинатолошкој номенклатури, он се у првом реду односи на трудноће оптерећене одређеним коморбидитетом од стране мајке, пре свега у смислу кардиоваскуларних, респираторних и метаболичких болести, као и разних поремећаја других органских система, као и анамнестичким оптерећењем труднице у смислу ранијег лошег перинаталног исхода или појаве најчешћих перинатолошких компликација у трудноћи. Овде се пре свега мисли на појаву хипертензивног синдрома и дијабетес мелитуса у трудноћи.

Респираторни поремећаји током спавања су чести пратиоци већине наведених стања, како у популацији трудница, тако и у општој популацији. Њихова патофизиологија и узрочно последична повезаност са овим стањима изразито је испреплетена и недвосмислено потврђена. Стога се ови поремећаји морају посматрати интегрисано са ризичним трудноћама, не само као њихов пратилац, већ највероватније и узрочник и битан чинилац.

2. ФИЗИОЛОГИЈА РЕСПИРАТОРНОГ И КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА У ТРУДНОЋИ

Ради бољег разумевања проблематике којом се дисертација бави у овом поглављу кандидат нас подсећа и упознаје са основним физиолошким и патофизиолошким механизмима који се јављају у трудноћи, са посебним освртом на специфичност и природу респираторних поремећаја у току сна у трудноћи, могућностима дијагностике и третмана оваквих стања и њиховог утицаја на ток и исход трудноће.

Трудноћа је период у животу жене који је праћен значајним променама њеног организма. Физиолошке промене респираторног система у трудноћи обухватају: механичке, биохемијске и метаболичке промене, условљене повећаним потребама за кисеоником организма мајке и фетоплацентарне јединице.

ФИЗИОЛОГИЈА СПАВАЊА У ТРУДНОЋИ

У даљем тексту ове дисертације говори се о механичким и хормонским променама у трудноћи и њиховом утицају како на дужину, тако и на одређене обрасце у квалитету спавања. Естроген и прогестерон, постепено расту у току трудноће. Потврђено је да естроген смањује REM фазу сна, док прогестерон повећава нон REM фазу сна.

Карактеристике сна би по триместрима сумарно биле:

- Први триместар: Повећава се тотално време сна, дневна поспаност, инсомнија и ноћно буђење, док фазе 3 и 4 нон REM сна и укупан квалитет сна опада.
- Други триместар: Нормализује се тотално време сна, али се повећавају ноћна буђења, док фазе 3 и 4 нон REM сна и REM сан опадају.
- Трећи триместар: Инсомнија, ноћна буђења, дневна поспаност и фаза 1 нон REM сна се повећавају, тотално време сна, фазе 3-4 нон REM сна и REM сан се смањују.

Процена је да се већина трудница буди 3-5 пута у току ноћи.

САТУРАЦИЈА КИСЕОНИКА, ОКСИГЕНАЦИЈА ПЛОДА И ФИЗИОЛОГИЈА ТРАНСПОРТА КИСЕОНИКА КРОЗ ПОСТЕЉИЦУ

У овом поглављу кандидат истиче да су раније студије указивале на то да је сатурација кисеоника током трудноће поприлично константна услед дејства компензаторних

механизма органских система у трудноћи, док новије студије указују на пад у сатурацији кисеоника у лежећем положају, нарочито у трећем триместру трудноће.

Инсистирање на разумевању ових физиолошких и патофизиолошких механизма који доводе до хипоксије предуслов је за адекватно тумачење негативног утицаја респираторних поремећаја у сну у трудноћи. Како су баш ови механизми и следствени неурохуморални одговор суштина је негативног утицаја ових поремећаја на ток и исход трудноће, као и људски организам у целини.

ХИПОКСИЈА У ТРУДНОЋИ

У поглављу IV кандидат се бави хипоксијом, коју дефинишемо као смањену доступност кисеоника за ткивну респирацију и класично се дели на хипоксемичну, анемичну, исхемичну и цитотоксичну. Она примарно настаје као последица инсуфицијенције кардио респираторног система у бројним патолошким стањима, како централно, тако и локално на нивоу фетоплацентарне јединице.

Хипоксија је релативно ретка појава у трудноћи. Ипак, описане физиолошке и анатомске промене које се јављају, те смањени функционални капацитети органских система могу негативно потенцирати ефекте хипоксије и хипоксемије у трудноћи, која настаје као последица одређених патолошких стања. Из тих разлога, третман мора бити моменталан и ефективан, како би се спречило настајање матernoфеталне ткивне аноксије.

РЕСПИРАТОРНИ ПОРЕМЕЋАЈИ У ТОКУ СПАВАЊА У ТРУДНОЋИ

У даљем тексту кандидат излаже да поремећаји дисања у току спавања (Sleep disordered breathing – СДБ), у својој најновијој подели подразумевају: хркање, синдром резистенције горњих дисајних путева и синдром обструктивне апнее - хипопнее (Obstructive sleep apnea hypornea syndrome – ОСАХС). СДБ се дакле односи, на групу поремећаја које карактеришу абнормални респираторни обрасци или абнормална размена гасова током спавања.

Преваленца ОСАХС се процењује на 5-6% жена репродуктивног доба. Тачна преваленца ове појаве у трудноћи није позната, али су аутори више студија на ову тему сагласни да је она свакако повећана и да расте како трудноћа напредује.

Кандидат наводи да су најчешћи симптоми и знаци, који указују на ОСАХС хабитуално хркање, потврђени прекиди у дисању током сна (најчешће од стране укућана и партнера), осећај гушења у току сна, велика дебљина врата, хипертензија, умор, пад концентрације, “неодмарајући” сан, као и промене личности. Као што је напоменуто већину ових појава морамо узети са резервом, обзиром на учесталост ових појава у трудноћи.

ЕФЕКАТ ТРУДНОЋЕ НА РЕСПИРАТОРНЕ ПОРЕМЕЋАЈЕ У ТОКУ СПАВАЊА

У поглављу VI описани су фактори који потенцирају развој СДБ у трудноћи. То су пре свега, повећање отпора горњих дисајних путева услед смањеног фарингеалног дијаметра и естрогеном изазване назалне конгестије и ринитиса. Назална обструкција је и у општој адултној популација престављена као значајан ризико - фактор у развоју слееп апнее.

Кандидат даље наводи да су поремећаји спавања у раној трудноћи апострофирани као могући реметилачки чинилац у нормалном процесу имплантације, са потенцијалом да изазову каскаду оксидативног и инфламаторног одговора у овој фази и следственом активацијом патофизиолошких механизма, ослобађању бројних фактора који ремете нормалну ангиогенезу и воде последичној дисфункцији ендотела. Затим нам указује на растућу свест о важности спавања у трудноћи и насталих поремећаја код мајке и плода, који су довела и до формирања јасног клиничког ентитета у интернационалној класификацији поремећаја спавања под називом *Поремећаји спавања удружених са трудноћом*.

СПЕЦИФИЧНА ОБОЉЕЊА У ТРУДНОЋИ

Кандидат износи да су обстетричке компликације које најчешће и најтеже погађају здравље мајке и плода свакако болести из групе хипертензивног синдрома у трудноћи и гестациског дијабетеса, а од посебног интереса су њихов негативног утицаја на развој плода изражено пре свега у неправилностима раста плода и тежим облицима фетопатије. Уз то, ови поремећаји су у наведеним студијама (према консултованој литератури)

недвосмислено повезани, како узајамно, тако и са свим ентитетима респираторних поремећаја у сну, уз патофизиолошку и клиничку испреплетаност наведених ентитета.

ДИЈАГНОСТИКА И ТЕРАПИЈА СДБ У ТРУДНОЋИ

Литературни подаци несумњиво, указују на везу лошег исхода трудноће, респираторних поремећаја у току сна и следственог узајамног утицаја ова два ентитета у смислу лошег клиничког исхода трудноће и тока СДБ. Заједнички закључак бројних студија ослања се на чињеницу да је адекватан третман ових поремећаја у трудноћи изводљив и неопходан у смислу доброг исхода трудноће. Такође, напори стручне и научне јавности усмерени су на промовисање оних студија које ће приказати успешан третман СДБ у смислу адекватног скрининга, дијагностике и терапије и последичног повољног исхода трудноће. Услед недостатка квалитетних података, не постоје јасне препоруке за скрининг трудних жена на постојање СДБ. Од предложених модалитета свакодневна пракса примењује највише:

- СТОП-БАНГ упитник,
- Берлин упитник и
- Епфортову скалу поспаности (Epworth Sleepiness Scale –ESS).

Клиничко искуство, показало је поуздану примењивост ЕСС, као скрининг метода у обстеријској популацији. Даље се наводи да ставови аутора из ове области указују да би свим трудницама које показују симптоме прекомерне поспаности, хркања или апнее, требало бити понуђено полисомнографско испитивање – златни стандард у дијагностици СДБ.

3. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗА

У ширем смислу, циљ рада односи се на испитивање респираторних поремећаја у сну у трудноћи, њиховог утицаја на ток и исход трудноће и третмана ових поремећаја у смислу перинаталног исхода.

У ужем смислу, циљ рада је био да се испита учинак неинвазивне вентилације као терапијске методе на субјективне и објективне параметре тока и исхода трудноће и да понуди одговоре на следећа питања:

1. Да ли су и у којој мери, респираторни поремећаји током спавања пратиоци ризичних трудноћа и трудноће уопште у нашој популацији?
2. Да ли појава поремећаја дисања током спавања, негативно утиче на параметре перинаталног исхода и у којој мери?
3. Да ли се методом неинвазивне вентилације постиже боља оксигенација крви труднице и мањи број кардиоваскуларних и метаболичких компликација, те редукција дневне поспаности код ризичних трудноћа?
4. Да ли се порођаји код трудница са ризичним трудноћама лечених неинвазивном вентилацијом завршавају у термину и да ли постоји свеукупно смањење учесталости превременог порођаја?
5. Да ли неинвазивна вентилација мајке позитивно утиче на објективно стање новорођенчета на порођају заснованог на процени виталности новорођенчета бодовањем по Виргинији Апгар (Апгар-скор)?
6. Да ли овај вид лечења трудница може да смањи број рођене деце са интраутериним застојем у расту у односу на популацију лечених трудница конзервативном методом?
7. Да ли је учесталост и интензитет хипертензивног синдрома у трудноћи условљена појавом респираторних поремећаја у трудноћи и њиховим третманом?
8. Да ли појава респираторних поремећаја у трудноћи и третман неинвазивном вентилацијом утиче на начин порођаја?

У складу са претходним, као могуће решење задатих истраживачких циљева овог рада кандидат поставља следеће хипотезе:

H1: Очекивана је боља сатурација кисеоника у крви трудница са респираторним поремећајима у сну и мање епизода хипоксемије потврђених пулсном оксиметријом,

најмање месец дана након увођења терапије неинвазивне вентилације.

X2: Очекивано је да ће током примене неинвазивне вентилације код трудница са респираторним поремећајима у сну доћи до смањења крвног притиска нарочито дијастолног, као и смањења учесталости и тежине хипертензивног синдрома у трудноћи.

X3: Очекивано је да ће употреба неинвазивне вентилације код ових трудница показати субјективно побољшање општег стања труднице исказано кроз мањи скор Епфортове скале поспаности најмање месец дана након увођења терапије.

X4: Очекивано је да ће терапијски учинак неинвазивне вентилације код трудница са наведеним поремећајима резултирати у току и исходу трудноће са мање компликација, гледано кроз боље перформансе следећих параметара перинаталног исхода:

- Претпостављено је да ће се трудноће код трудница са ризичним трудноћама и респираторним поремећајима у сну уз примену неинвазивне вентилације завршити у термину порођаја, уз мању стопу превремених порођаја.
- Очекивано је да ће новорођенчад из групе трудница лечених неинвазивном вентилацијом имати бољу кондицију на рођењу, исказану кроз већу оцену виталности по Апгар скору.
- Претпостављено је да ће у групи лечених трудница бити мања инциденца интраутериног застоја у расту плода и просечно већа телесна маса новорођенчади као показатељ бољих интраутериних услова за развој плода код примене неинвазивне вентилације.
- Очекивано је да ће примена неинвазивне вентилације код трудница са респираторним поремећајима у сну допринети мањој стопи оперативног завршавања трудноће.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

Истраживање је спроведено у форми проспективне студије, на Клиници за гинекологију и акушерство, Клиничког центра Војводине и у Центру за медицину сна, Института за плућне болести Војводине, у периоду од маја 2009. године до јуна 2011. године и обухватило је укупно 110 трудница.

Студија је по типу била кохортна и експериментална пошто је идентификовала испитанице на основу присуства одређеног фактора (СДБ) и утицај присуства, односно одсуства предложене терапијске интервенције на ток и исход трудноће.

Испитивање је спроведено у више сукцесивних фаза.

На основу методе научног истраживања, извршено је теоријско проучавање предмета истраживања. Анализом одабраних документованих извора обезбеђена је потребна структура, која је омогућила интерполацију истраживачких резултата. Подаци из упитника и резултати спроведених дијагностичко-терапијских процедура, као и исхода трудноћа уношени су у посебно креирану базу података и даље обрађивани на персоналном рачунару коришћењем MS office пакета и програма JMP ver. 9 (SAS).

Током статистичке обраде података добијених наведеним испитивањима користиле су се следеће статистичке методе:

- дескриптивне, статистичке методе: апсолутни број, проценат, аритметичка средина, медијана, стандардна девијација, уз интервале поверења и интерквантилне интервале као ближе показатеље наведених обележја.
- тестови статистичке сигнификантности: студентов т-тест, параметријски т-тест, и непараметријски Пеарсоновим χ^2 тестом, као и тестови корелације.
- униваријантне и мултиваријантне статистичке методе: АНОВА и линеарна регресиона анализа уз израчунавање коефицијента линеарне корелације.

Доминантно су рачунате средње вредности и стандардна девијација за континуиране нумеричке варијабле, уз коришћење АНОВА анализе за тестирање статистичке значајности између средњих вредности, а статистичка значајност разлике учесталости категоријских варијабли одређивана је Пеарсоновим χ^2 тестом.

Из овакве информационе основе методама анализе, синтезе и генерализацијом изведени

су и уобличени теоријски закључци, а затим методом аналогije, дефинисане смернице за имплементацију методе неинвазивне вентилације у практични клинички протокол.

5. ИНТЕРПРЕТАЦИЈА РЕЗУЛТАТА ДОБИЈЕНИХ ИСТРАЖИВАЊЕМ

Коначна подела испитаница на групе била је:

- Група 1 – Испитивана група – труднице код којих је дијагностикован СДБ и које су прихватиле НИВ као вид лечења, уз стандардну конзервативну терапију. У овој групи било је финално 50 трудница (45.45%) како су две труднице током студије одустале од даљег истраживања.
- Група 2 – Контролна група - труднице код којих је дијагностикован СДБ и које нису прихватиле НИВ као вид лечења, већ су третиране само стандардном конзервативном терапијом. У овој групи било је финално 41 трудница (37.27%), како је једна трудница изгубљена из даљег праћења у току студије.
- Група 3 – Контролна група у ужем смислу – труднице код којих полисомнографско испитивање није указало на присуство респираторних поремећаја током спавања. У овој групи било је финално 19 трудница (17.27%), како је једна трудница изгубљена из даљег праћења у току студије.

У овом поглављу кандидат износи и статистички обрађује:

- Анализу основних демографских карактеристика и антропометријских мерења
- Анализу респираторних параметара полисомнографског испитивања
- Анализу перинаталног исхода
- Анализу хипертензивног синдрома и начина завршетка порођаја
- Анализу начина порођаја по групама

6. ДИСКУСИЈА РЕЗУЛТАТА

У поглављу ДИСКУСИЈА РЕЗУЛТАТА кандидат потврђује постављене хипотезе.

Спроведено истраживање је показало да се применом НИВ као методе лечења постиже како субјективно побољшање стања трудница исказаног кроз мањи скор на Епфортовој скали поспаности, тако и квантитативно побољшање одговарајућих респираторних параметара, пре свега просечне вредности најдубље десатурације пошто је месец дана по увођењу терапије, на контролним мерењима код трудница које су користиле НИВ као метод лечења забележена статистички значајно већа просечна вредност најдубље десатурације кисеоника од 92,4% док је код трудница које су лечене само конзервативним методама лечења ово износило свега 87,3%, као и статистички значајно бољи резултат контролног Епфортовог скорa који је износио у просеку 4,2 за труднице лечене применом НИВ и 9,4 за конзервативно лечене труднице.

Наведени резултати представљају један од кључних, верификованих и квантификованих бенефита примене НИВ у третману СДБ у току трудноће и представљају **потврду хипотезе 1 и хипотезе 3** из поставке истраживања.

Неинвазивна вентилација је дакле допринела да овај СГА као параметар перинаталног исхода буде драстично бољи у односу на труднице без терапије и компарабилан, ако не и супериоран са трудницама без СДБ-а, чиме је поврдила своје место у лечењу СДБ-а и потврдила хипотезу да су патофизиолошки механизми у склопу СДБ-а, који доводе до ових негативних исхода апсолутно коректабилни. Наиме, **хипотеза бр. 4** тврди да је очекивано да ће терапијски учинак неинвазивне вентилације код трудница са наведеним поремећајима резултирати у току и исходу трудноће са мање компликација, што је и потврђено.

Труднице са СДБ, које нису користиле НИВ као вид лечења, имале су 3-4 пута већу шансу за развој прееклампсије у односу на труднице са СДБ, које су користиле НИВ и труднице без респираторних поремећаја током спавања. Додатно, труднице које су користиле НИВ, нису имале статистички значајно већу учесталост ни хипертензије ни прееклампсије у односу на контролну групу без СДБ. Овакви резултати су свакако потврда бенефита НИВ у лечењу хипертензије, и њеној превенцији, чиме се **потврђује хипотеза бр. 2**.

Ови резултати су свакако у складу са другим студијама.

VI Списак научних и стручних радова који су објављени или прихваћени за објављивање на основу резултата истраживања у оквиру рада на докторској дисертацији

уз напомену:

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Visnjevac N, Mladenovic Segedi Lj, Curcic A, Visnjevac J, **Stajić D**. Blood Ferritin Levels in Pregnant Women and Prediction of the Development of Fetal Intrauterine Growth Restriction. Journal of Medical Biochemistry, 2011; 30 (4):317-22. **M23**
2. Trninić-Pjević A, Kopitović V, Pop-Trajković S, Bjelica A, Bujas I, Tabš D, Ilić Đ, **Stajić D**. Uticaj histeroskopije na ishod postupaka vantelesne oplodnje. Vojnosanitetski pregled, 2011; 68 (6): 476-80. **M23**
3. Tatic Stupar Z, Bogavac M, Novakov Mikic A, **Stajic D**, Budakov D. Induction of labour: clinical and sonographic parameters, BIRTH-Clinical Challenges in Labour and Delivery. USA, Chicago 9-11 Septembar, 2011, p12. **M34**
4. **Stajic D**, Bogavac M, Tatic Stupar Z, Visnjevac D, Visnjevac N. Laparoscopic myomectomy during pregnancy and pregnancy outcome. Birth, Clinical Challenges in Labor and Delivery. USA, Chicago, September, 2011; p13 **M34**
5. Bogavac M, Rankov O, Budakov D, Stajic Z, Tatic Stupar Z, **Stajic D**. Cardiogenic pulmonary hypertension a challenge in pregnancy and delivery. Birth, Clinical Challenges in Labor and Delivery. USA, Chicago, September 9-11, 2011; p11 **M34**
6. Bogavac M, Tatic Stupar Z, **Stajic D**, Stajic Z, Mitreski A. Insulin like growth factor in prediction of preterm delivery. Birth, Clinical Challenges in Labor and Delivery. USA, Chicago, September 9-11, 2011; p9 **M34**
7. Bogavac M, Brkic S, Stajic Z, **Stajic D**, Tatic Stupar Z, Relic G. Interferon gamma in serum as a predictor of preterm delivery. Birth, Clinical Challenges in Labor and Delivery. USA, Chicago, September 9-11, 2011; p10 **M34**
8. Bogavac M, Jakovljevic B, Nikolic A, **Stajic D**, Novakovic Z. Biomarkers of oxidative stress in the serum of patients with recurrent miscarriages. 2nd Congress on Steroid Research. Chicago, USA, 10-12 March 2013, p39 **M34**
9. Bogavac M, Jakovljevic B, Nikolic A, **Stajic D**, Tatic Stupar Z, Novakovic Z. Role of biochemical markers in prediction of preeclampsia. Journal of Perinatal Medicine 2013, Vol. 41, Supl. 1. Abstracts 11th World Congress of Perinatal Medicine, June 19-22, 2013, Moscow, p521 **M34**
10. Bogavac M, Sudji J, Grujic Z, **Stajic D**, Tatic Stupar Z. Bacterial vaginosis and parameters of oxidative stress. Journal of Perinatal Medicine 2013, Vol. 41, Supl. 1. Abstracts 11th World Congress of Perinatal Medicine. June 19-22, 2013, Moscow; p523 **M34**
11. Bogavac M, Sudji J, **Stajic D**, Novakovic Z. 8-OHdG in the amniotic fluid of pregnant women with gestational diabetes mellitus. 2nd Congress on Steroid Research, Chicago, USA, 10-12 March 2013; p31 **M34**
12. Rankov O, Stojanoski Medic M, Novakov Mikic A, **Stajic D**, Bogavac M, Stojic S. The newly diagnosed Cushing's syndrome in pregnancy. Journal of Perinatal Medicine 2013, Vol. 41, Supl. 1. Abstracts 11th World Congress of Perinatal Medicine, June 19-22, 2013, Moscow; p1384 **M34**
13. **Stajic D**, Rankov O, Stojic S, Todorovic Veljic M, Maletin R, Milatovic S, Bogavac M, Petrovic L, Bozic D, Mitic I. Kidney transplantation rejection through pregnancy. Journal of Perinatal Medicine 2013, Vol. 41, suppl. 1. Abstracts 11th World Congress of Perinatal Medicine, June 19-22, 2013, Moscow; p513 **M34**
14. **Stajic D**, Bogavac M, Tatic Stupar Z. Delivery by cesarian section in a case with prenatal diagnosed giant myoma. Journal of Perinatal Medicine 2013, Vol. 41, Supl. 1. Abstracts 11th World Congress of Perinatal Medicine, June 19-22, 2013, Moscow; p527 **M34**

15. Bogavac M, Brkic S, Celic D, **Stajic D**. Bacterial cervical infection and level od serum od IL1 B in patients with sympoms of imminent preterm delivery. XXIV European Congress of Perinatal Medicine, Florence, Italy, 4-7 June, 2014. Journal Matern Fetal Neonatal Med Vol 27, suppl 1, 2014, p365 **M34**
16. Bogavac M, Jakovljevic A, Grujic Z, Tatic Stupar Z, **Stajic D**, Milosevic S. Predictive values of serum markers of oxidative stess and PAPP-a in preterm deliveries. XXIV European Congress of Perinatal Medicine, Florence, Italy, 4-7 June, 2014. Journal Matern Fetal Neonatal Med Vol 27, suppl 1, 2014, p376 **M34**
17. Bogavac M, **Stajic D**, Tatic Stupar Z. Role of laboratory markers and ultrasound parameters in prediction of preterm delivery. 24th World Congress on Ultrasound in Obstetric and Gynecology, Barcelona. Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gycecology, Vol. 44, suppl 1, 14-17 september 2014, p186 **M34**
18. Tatic Stupar Z, Bogavac M, **Stajic D**, Milosevic S. Praeclampsia: one of the indicatoins for Caesarion Section. Bacterial cervical infection and level od serum od IL1 B in patients with sympoms of imminent preterm delivery. XXIV European Congress of Perinatal Medicine, Florence, Italy, 4-7 June, 2014. Journal Matern Fetal Neonatal Med Vol 27, suppl 1, 2014, p360 **M34**
19. Tatic Stupar Z, Bogavac M, **Stajic D**. A rare anomaly in twin pregnancy acardic twin: te role of ultrasoud diagnostic. 24th World Congress on Ultrasound in Obstetric and Gynecology, 14-17 September 2014, Barcelona. Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gycecology, Vol. 44, suppl 1, september 2014, p290 **M34**
20. **Stajić D**, Bujas I. Pregled dijagnostičkih postupaka u prenatalnom periodu. U: Milašinović Lj. i saradnici. Fiziologija trudnoće. IP SKK Kosmos Beograd 2005; 381-95 **M45**
21. Radeka G, Kapamadžija A, Bjelica A, Četković N, **Stajić D**. Tok i ishod porođaja u adolescentnom uzrastu – komparativna analiza za 1992. i 2002.godinu. Med Pregl 2005; LVIII(1-2):47-51. **M51**
22. Milovanović S, Pujić B, Jovanović L, Četković N, **Stajić D**, Planojević J, Otić S, Lukić D. Uticaj epiduralne analgezije na tok porođaja. Medicina danas 2008; 7(10-12): 374-78. **M52**
23. **Stajić D**, Stević S, Višnjevac D, Bujas M. Menopauza-način informisanja o simptomima, rizicima i prevenciji. Medicina danas 2008; 7(10-12):379-86. **M52**
24. **Stajić D**, Bujas M, Stević S. Uticaj životne sredine i obrazovanja na informisanost o hormonskoj supstitucionalnoj terapiji (HST) u menopauzi. Praxis Medica 2007; 35(1-2):41-44. **M53**
25. **Stajić D**, Stević S, Bujas M, Kopitović V, Višnjevac N. Uticaj životne sredine i obrazovanja na saznanja žena o simptomima menopauze i hormonskoj supstitucionoj terapiji (HST). Medicina danas 2009; 8(1-3):8-6. **M53**
26. Stević S, **Stajić D**, Stanojević Z, Bukumirić Z, Mikov M, Kuhajda K, Kevrešan S. Intranazalna aplikacija žučnih kiselina i insulina menja nivo glukoze u krvi pacova. Medicina danas 2009; 8(1-3):87-91. **M53**
27. Vejnović T, Ilić Đ, Stajić D, Višnjevac D, Bulatović S. Leiomyoma uteri-uticaj na plodnost, trudnoću i porođaj. Zbornik radova 53. ginekološko akušerske nedelje SLD, Beograd 4-5. jun 2009; str. 25-35. **M63**
28. Bogavac M, Jakovljević A, Tatić Stupar Z, **Stajić D**. Preeklampsija, kompleksnost etiopatogeneze: Esencijalna hipertenzija u trudnoći komplikovana preeklampsijom. Zbornik radova 58. Ginekološko-akušerske nedelje SLD, Beograd, 29-30 maj 2014;480-84 **M63**
29. Bogavac M, Jakovljević A, Nikolić A, Milošević-Tosić M, Lozanov-Crvenković Z, **Stajić D**, Tatić-Stupar Ž. Parametri inflamacije i hipertenzivni poremećaji u trudnoći. Zbornik radova 59. Ginekološko-akušerske sekcije, SLD, Beograd, 04-05 Jun, 2015; 447-53 **M63**

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу анализе добијених резултата докторске дисертације, донесени су следећи закључци:

1. Респираторни поремећаји током спавања (СДБ) су већином транзиторног карактера током трудноће, без разлике између ризичних и нормалних трудноћа;
2. СДБ током ризичних трудноћа, уопштено гледано, негативно утичу на ток и исход истих;
3. Применом неинвазивне вентилације (НИВ), постиже се сигнификатно смањење дневне поспаности (мерено са ЕСС) и побољшање оксигенације, те редукција кардиоваскуларних и метаболичких компликација без статистички значајне разлике са и без НИВ-а;
4. Труднице лечене са НИВ (група 1) имају дуже трајање гестације у односу на нелечене (група 2) без статистички значајне разлике;
5. Резултати Апгар-скора у првом и петом минути такође су виших вредности код групе 1 у односу на групу 2 (без НИВ-а) без статистички значајне разлике;
6. Није констатована статистички значајна разлика телесне масе новорођенчади између групе 1 и групе 2, као ни код обе групе у односу на контролну (групу 3);
7. Појава хипертензивног синдрома у групама 1 и 2 је без сигнификантне разлике иако је мање трудница имало овај синдром у групи 1;
8. Присуство СДБ није утицало на начин завршетка порођаја у свим испитиваним групама, али су ризичне трудноће чешће завршавале оперативним путем.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

НАПОМЕНА: Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

У складу са изнетим, дисертација има неспорну научну и стручну вредност. Она је реализована уз адекватну примену савремене истраживачке технологије, чиме се доказује пуна научно–стручна компетентност кандидата. То је потврђено успешно детерминисаним и примењеним принципима методологије, односно основним факторима пројектованог истраживања, што се нарочито односи на: проблем, предмет, циљ, хипотезу, методе и технике истраживања. Ово, поред осталог, указује на наглашену методолошку компетентност аутора, не само за обраду посматраног рада, већ и за израду свих врста стручних радова из ове области.

Комисија је мишљења да је кандидат асист. мр сц. мед. др Драган Стајић, методолошки и научно, коректно реализовао комплексно истраживање.

Дисертација је јасно структурирана, од уочавања проблема, излагања теоријског и емпиријског истраживања, као и њихове анализе, до дефинисања примељивог клиничког протокола у дијагностици и лечењу неинвазивном вентилацијом.

Резултати приказани у дисертацији указују на то да кандидат влада научним методама за извођење знања и да је способан да значајно допринесе повећању фонда научних информација у области савремене перинаталне медицине.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

НАПОМЕНА: Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање.

<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме Комисија констатује да је дисертација кандидата асист. мр сц. мед. др Драгана Стајића написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе Како је већ наведено у претходним тачкама овог извештаја комисија констатује да ова дисертација садржи све битне елементе.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци Како је планирани резултат рада и предложеног третмана побољшање перинаталног исхода ризичних трудноћа, путем идентификације и третмана респираторних поремећаја у трудноћи, употребом метода неинвазивне вентилације, допринос дисертације је да покаже неопходност примене неинвазивне вентилације код трудница, које имају поремећено дисање током спавања, према практичном клиничком протоколу који ће проистећи из овог истраживања. Формирани клинички протокол неинвазивне вентилације, требало би да буде примењиван у свакодневном практичном раду здравствених радника, који имају привилегију да се баве здравственом заштитом жена у трудноћи. Протокол би требало да подразумева формирање мултидисциплинарног тима лекара, који ће индиковати примену и праћење тока потпомогнуте вентилације у трудноћи са различитим уређајима за неинвазивну вентилацију. У ширем смислу, највреднији допринос овог истраживања огледа се у подизању свести о наведеним проблемима пре свега у стручним круговима, као и код трудница, те се надамо да ће ове чињенице представљати основ, не само бољег третмана респираторних поремећаја у сну у трудноћи, већ целокупне перинаталне здравствене заштите у нашој средини.</p> <p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања Студија није подробније испитивала утицај СДБ и њеног третмана на наведене феномене, али није забележена значајно већа учесталост гестацијског дијабетеса у испитиваној и контролним групама, делом и услед методолошке поставке студије. Ово је свакако један од битнијих недостатака студије, која се значајније концентрисала на испитивање развоја хипертензивног синдрома. Свакако да овај феномен отвара врата даљим испитивањима утицаја СДБ у трудноћи на бројне метаболичке аспекте трудноће, у првом реду развој гестацијског дијабетеса. За потребе истраживања, дефинисано је новорођенче мало за гестацијску доб (СГА) у случајевима где је његова телесна маса на рођењу била испод 5-ог перцентила за одређену гестацијску старост. Новији ставови указују да ова граница са најбољим односом сензитивности и специфичности предвиђа здравствено стање новорођенчета и ризик од даљих раних и касних неонаталних компликација и следственог психомоторног развоја, иако неке студије предлажу постављање границе и на трећи перцентил. Подаци указују да је неонатални морталитет ове деце и до пет пута већи у случају СГА, као и да је граница на 10-ом перцентилу исувише непрецизна, пошто је већина деце која упада у ову категорију, конституционално мала услед нормалних биолошких фактора, а не услед интраутериног застоја у расту у склопу фетоплацентарне инсуфицијенције, или другог патофизиолошког механизма. Методолошки недостатак ове студије у овом смислу, представља одсуство испитивања других фактора феталног раста, и стандардизације на основу конституције родитеља, или присуства поремећаја метаболизма глукозе у трудноћи, мада сматрамо да ово није битније утицало на резултате. Докторска дисертација се на жалост више фокусира на опстетричне, него на неонатолошке параметре исхода трудноће, тако да нису обрађени подаци о стопи пријема на одељење интензивне неге, и даљем неонаталном развоју, које би свакако много прецизније дале увид о утицају СДБ-а на здравље детета. Ова чињенице нису утицале на резултате истраживања али свакако представљају задатаке у будућим истраживањима.</p>

X ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже: Сагласно са претходно изнетим чињеницама, Комисија процењује да докторска дисертација „Анализа респираторних поремећаја током спавања код жена са ризичним трудноћама“, кандидата асист. мр сц. мед. др Драгана Стајића задовољава све захтеве које треба да испуни докторска теза и предлаже Наставно научно већу Медицинског Факултета у Новом Саду, да ову тезу прихвати, а кандидату одобри одбрану.
<ul style="list-style-type: none"> - да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана - да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни, односно измени) или - да се докторска дисертација одбија
-

датум: 23.05.2016.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф.др Зорица Грујић, Редовни професор, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду

2. Проф. др Биљана Звездин, Ванредни професор, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду

3. Проф. др Ана Митровић Јовановић, ванредни професор, Медицински факултет, Универзитет у Београду

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење, односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈЕ ПРЕДАТИ СЛУЖБИ У ДЕСЕТ ПРИМЕРАКА (ДВА ОРИГИНАЛА И ОСАМ КОПИЈА) И НА ЦД-У У PDF ФОРМАТУ.