

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 06.09.2021. godine, broj 9700/16-MJI, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj indeksa telesne uhranjenosti majke i prekomernog prirasta u telesnoj težini u trudnoći na maternalne i fetalne faktore rizika i njihov uticaj na rani motorni razvoj deteta“

kandidata dr Milana Lackovića, zaposlenog u Kliničko-bolničkom centru “Dr Dragiša Mišović-Dedinje“. Mentor 1 je Prof. dr Dejan Filimonović, mentor 2 je Viši naučni saradnik dr Dejan Nikolić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ana Jovanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
2. Prof. dr Miloš Petronijević, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
3. Prof. dr Aleksandra Mikov, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Milana Lackovića napisana je na ukupno 130 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalaze ukupno 64 tabele. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su definisani pojam gojznosti u opštoj populaciji i u trudnoći. Opisani su razvojni miljkazi i izazovi za rani motorni razvoj deteta. Dat je prikaz epidemiološke distribucije i rasprostranjenosti gojznosti kroz vreme i u različitim delovima sveta. Detaljno su iznete potencijalne maternalne i fetalne komplikacije u trudnoćama gojaznih majki, opisani su uzroci intrapartalnih komplikacija i rizici u postpartalnom toku među gojaznim trudnicama, kao i uticaj gojznosti na fertilnu sposobnost žene i njenu ulogu u placentaciji. Predstavljene su preventivne mere koje dovode do redukcije opisanih faktora rizika. Kandidat sistematski i jasno iznosi izazove koje gojznost predstavlja za trudnoću sa posebnim osvrtom na faktore rizika u trudnoći, porođaju i na rani motorni razvoj deteta.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoji se od opisivanja maternalnih komorbiditeta, morbiditeta nastalih u toku trudnoće, antropometrijskih i laboratorijskih parametara u trudnoći, fetalnih ultrasonografskih i antropometrijskih parametara novorođenčeta, kao i motorne zrelosti deteta, zatim utvrđivanja povezanosti prekonceptijske gojaznosti i prekomernog prirasta u telesnoj težini u trudnoći majke na faktore rizika u trudnoći. Dalje, ciljevi ove disertacije bili su i da se ispita da li postoji uticaj sinergističkog delovanja prekonceptijske gojaznosti i prekomernog prirasta u telesnoj težini u trudnoći na pojavu i stepen ispoljenosti faktora rizika u trudnoći; da se utvrde potencijalni prediktori ispitivanih faktora rizika iz skupa podataka maternalnih, fetalnih i neonatalnih parametara kod majki sa prekonceptijskom gojaznošću i prekomernim prirastom u telesnoj težini u trudnoći, kao i da se utvrdi potencijalna povezanost prekonceptijske gojaznosti i prekomernog prirasta telesne težine u trudnoći na rani motorni razvoj deteta.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je studija koncipirana po tipu prospektivne, opservacione, kliničke studije i da je u studiju uključeno 200 ispitanica podeljenih u dve grupe, studijsku i kontrolnu. Opisan je način razvrstavanja pacijentkinja po grupama, dat je prikaz ispitivanih varijabli i kriterijuma za isključivanje pacijentkinja iz studije. Statistička analiza je detaljno opisana.

U poglavlju **rezultati** detaljno i jasno su predstavljeni i opisani svi dobijeni rezultati. Rezultati su grupisani u sedam potpoglavlja, koji se odnose na: deskriptivni prikaz maternalnih komorbiditeta, morbiditeta nastalih tokom trudnoće, antropometrijskih i laboratorijski opserviranih parametara u trudnoći, fetalnih ultrasonografskih i antropometrijskih parametara novorođenčeta, kao i motorne zrelosti deteta; povezanost prekonceptijske gojaznosti i/ili prekomernog prirasta telesne težine u trudnoći majke sa faktorima rizika u trudnoći; povezanost prekomernog prirasta telesne težine u trudnoći sa faktorima rizika u trudnoći; povezanost prekonceptijskog indeksa telesne uhranjenosti majke sa faktorima rizika u trudnoći; uticaj sinergističkog delovanja prekonceptijske gojaznosti i prekomernog prirasta telesne težine u trudnoći na pojavu i stepen ispoljenosti faktora rizika u trudnoći; potencijalni prediktori ispitivanih faktora rizika iz skupa maternalnih, fetalnih i neonatalnih parametara kod majki sa prekonceptijskom gojaznošću i prekomernim prirastom telesne težine u trudnoći; potencijalna povezanost prekonceptijske gojaznosti i prekomernog prirasta telesne težine u trudnoći sa ranim motornim razvojem deteta.

Diskusija je jasno i pregledno napisana, gde su kroz prikaz podataka iz drugih istraživanja upoređivani dobijeni rezultati doktorske disertacije.

Zaključci prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz ciljeva i rezultata rada.

Literatura sadrži spisak od 209 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Uticaj indeksa telesne uhranjenosti majke i prekomernog prirasta u telesnoj težini u trudnoći na maternalne i fetalne faktore rizika i njihov uticaj na rani motorni razvoj deteta“, autora Milana Lackovića, utvrđeno je da podudaranje teksta iznosi 4%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata kao i bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

U ovoj doktorskoj disertaciji prikazano je da su prekomerni prirast telesne težine u trudnoći, prekomerna uhranjenost/gojaznosti ili oba značajno povezani sa: pozitivnom porodičnom anamnezom na kardiovaskularna oboljenja ($p=0,010$), hipertenzivnim sindromom u trudnoći ($p=0,003$), gestacijskim dijabetes melitusom ($p=0,000$), trombofilijom ($p=0,021$), anemijom ($p=0,007$), upotrebom suplemenata u trudnoći ($p=0,000$), upotrebom oralnih antidijabetika ($p=0,020$), upotrebom niskomolekularnih heparina ($p=0,047$), upotrebom progestagena ($p=0,010$), sa vrednostima hemoglobina pre porođaja ($p=0,024$), vrednostima hemoglobina posle porođaja ($p=0,008$), vrednostima glukoze posle porođaja ($p=0,002$), dok su dijabetes ($p=0,056$) u porodičnoj anamnezi i vrednosti bilirubina ($p=0,057$) novorođenčeta bili nešto iznad statističke značajnosti. Prikazano je da je prekomerni prirast telesne u trudnoći značajno povezan sa ITU pre ostvarivanja trudnoće ($p=0,000$), stepenom uhranjenosti ($p=0,000$), telesnom masom majke pred porođaj ($p=0,000$), ITU pred porođaj ($p=0,000$) i primenom fototerapije ($p=0,013$), sa pozitivnom porodičnom anamnezom na postojanje kardiovaskularnih oboljenja ($p=0,013$), dijabetesom u porodičnoj anamnezi ($p=0,045$), hipertenzivnim sindromom u trudnoći ($p=0,003$), gestacijskim dijabetes melitusom ($p=0,000$), anemijom ($p=0,001$), upotrebom suplemenata u trudnoći ($p=0,001$) i upotrebom oralnih antidijabetika ($p=0,045$), AFI ($p=0,047$) i Apgar zbirom u 5. minutu ($p=0,007$).

Takođe je pokazano da je ITU pre ostvarivanja trudnoće značajno povezan sa prekomernim prirastom telesne težine u trudnoći ($p=0,000$), ITU na porođaju ($p=0,000$) i LGA ($p=0,022$), pozitivnom porodičnom anamnezom na postojanje kardiovaskularnih oboljenja ($p=0,041$), dijabetesom u porodičnoj anamnezi ($p=0,048$), hipertenzivnim sindromom u trudnoći ($p=0,000$), gestacijskim dijabetes melitusom ($p=0,000$), trombofilijom ($p=0,009$), upotrebom suplemenata u trudnoći ($p=0,001$), upotrebom oralnih antidijabetika ($p=0,000$) i upotrebom niskomolekularnih heparina ($p=0,014$), AFI ($p=0,004$), Apgar zbirom u 1. minutu ($p=0,038$) i Apgar zbirom u 5. minutu ($p=0,005$), vrednostima hemoglobina posle porođaja ($p=0,019$) i vrednostima glukoze posle porođaja ($p=0,001$).

Potencijalni prediktor prekomernog prirasta telesne težine u trudnoći, prekomerne uhranjenosti/ gojaznosti ili oba iz skupa analiziranih parametara, iz koga su isključene varijable podgrupe AMSO skale, je ITU pred porođaj. Potencijalni prediktori prekomernog prirasta telesne težine u trudnoći, prekomerne uhranjenosti/gojaznosti ili oba iz skupa analiziranih parametara iz koga su isključene varijable ITU majke i telesne mase majke na porođaju su: hipertenzivni sindrom u trudnoći, gestacijski dijabetes melitus, krvna grupa, AFI, AMSO zbir 6 meseci i primena fototerapije. Potencijalni prediktori prekomernog prirasta telesne težine u trudnoći iz skupa analiziranih parametara su: ITU pre ostvarivanja trudnoće, telesna masa majke pred porođaj i ITU pred porođaj. Potencijalni prediktor prekomernog prirasta telesne težine u trudnoći iz skupa analiziranih parametara iz koga su isključene telesna masa majke pred porođaj i ITU pred porođaj je anemija. Potencijalni prediktori prekonceptijske gojaznosti iz skupa analiziranih parametara su: prekomerni prirast telesne težine u trudnoći, poređene 4 pogrupe ispitanica, ITU pred porođaju, trombofilija, upotreba niskomolekularnih heparina, AMSO supinacija 6 meseci, AMSO zbir 6 meseci.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom komponenti i zbira AMSO skora u različitim mesecima pokazano je da prekomerni prirast telesne težine u trudnoći nije značajno povezan sa AMSO skorom sa 6 meseci za sedenje ($p=0,084$) i stajanje ($p=0,249$), kao i sa AMSO skorom sa 12 meseci za pronaciju ($p=1,000$) i supinaciju, dok je za ostale komponente ispitivanja postojala značajna povezanost. Univarijantnom logističkom regresionom analizom komponenti i zbira AMSO skora u različitim mesecima pokazano je da vrednosti ITU pre ostvarivanja trudnoće nisu značajno povezane sa AMSO skorom sa 6 meseci za stajanje ($p=0,167$), kao i sa AMSO skorom sa 12 meseci za supinaciju, dok je za ostale komponente ispitivanja postojala značajna povezanost.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Svaka treća ispitanica u ovom istraživanju bila je prekomerno uhranjena, a svaka deseta je bila gojazna. Ovakva procentualna zastupljenost upućuje na razmere koju problematika gojaznosti nosi, ali i na neophodnost primene preventivnih mera i edukacije žena pre ostvarivanja trudnoće, kako bi se rizici gojaznosti, kao i svih komplikacija koje ona nosi u trudnoći po majku i plod, sveli na što je moguću manju meru. Približno svako šesto novorođenče u studiji bilo je veće, a svako trinaesto novorođenče manje za procenjenu gestacijsku starost. Prekomerni prirast u telesnoj težini u trudnoći i prekomerna uhranjenost majke pre ostvarivanja koncepcije povećavaju verovatnoću rađanja deteta koje je veće za procenjenu gestacijsku starost. Prilikom analize kompleksnosti problematike gojaznosti ne može se isključiti ni uticaj opterećenosti nasledne osnove (Betran i sar.). Rezultati do kojih je ovo istraživanje došlo govore u prilog da je svaka peta pacijentkinja imala u porodičnoj anamnezi srodnika obolelog od kardiovaskularnog oboljenja, a gotovo svaka deseta imala je bližeg srodnika koji boluje od dijabetes melitusa (Silvestris i sar.). Prekomerna uhranjenost i gojaznost mogu da dovedu i do promena u hormonalnoj sredini interrekcijima na nivou hipotalamusa, hipofize i ovarijuma, i samim tim da utiču na verovatnoću spontanog nastanka trudnoće (Brewer i Balen), te donekle iznenađuje podatak da u ovom istraživanju nije zabeležena statistički značajna razlika između poređenih grupa ispitanica, iako je ustanovljeno postojanje diskretnih odstupanja u starosnoj strukturi. Zabeležene rezultate opravdava srednja vrednost ITU od $26,66 \pm 3,00 \text{ kg/m}^2$ majki pre ostvarivanja koncepcije u studijskoj grupi, koji ove ispitanice svrstava u grupu prekomerno uhranjenih, za koje se vezuje veća verovatnoća uspešnosti spontanog začeća, u odnosu na pacijentkinje koje imaju ITU veći od 30 kg/m^2 (Galjaard i sar.). Jedan od prognostičkih faktora najvećeg značaja svakako je ocena koju novorođenče dobija u prvom i petom minutu života, merena zbirom po Apgarovoj. Zbir u petom minutu života većeg je prognostičkog značaja za dalji razvoj deteta. U ovoj studiji registrovana su odstupanja od značaja i u prvom i u petom minutu života, što bi moglo da ukazuje na ugroženost dece gojaznih majku i potrebu za njihovim daljim kontinuiranim nadzorom. Patofiziološki mehanizam kojim se sagledava uticaj gojaznost na ovaj kvantitativni pokazatelj još uvek nije poznat (Tan i sar.). Anemija je jedan od najčešćih komorbiditeta koji se javljaju u trudnoći. Mali je broj studija koje govore o uzročnoj povezanosti gojaznosti i anemija nastalih kao posledica relativnog nedostatka gvožđa. Neka od ponuđenih objašnjenja baziraju se na stanju hronične inflamacije posredovane gojaznošću i posledičnom rastu vrednosti hepcidina i feritina koji smanjuju upotrebljivost gvožđa. Prekomerni prirast u telesnoj težini u trudnoći svakako bi predstavljao doprinoseći faktor, obzirom da uz rast vaskularnog volumena trudnice, ploda i posteljice, rastu i metabolički zahtevi organizma (Seligman i sar.). Rezultati ovog istraživanja su u saglasnosti sa prethodno navedenim. Ubedljivije razlike zabeležene su nakon porođaja za laboratorijske parametre anemije, o čemu svedoče i rezultati drugih autora koji govore o povećanoj sklonosti krvarenju na porođaju i posledičnoj anemiji među gojaznim porodiljama (Abbasi i sar.). U ovoj studiji učestalost gestacijskog dijabetes melitusa bila je oko četiri puta veća u studijskoj grupi. Abbasi i sar. su u svom istraživanju ustanovili pozitivnu spregu između rasta ITU i vrednosti glikemija u krvi. Hipertenzivni sindrom u trudnoći statistički se značajno češće javljao u studijskoj grupi - čak oko 18 puta češće u odnosu na kontrolnu grupu. Ovaj podatak je od izuzetnog značaja, budući da je hipertenzivni sindrom u trudnoći vodeći uzročnik morbiditeta i mortaliteta među trudnicama i porodiljama i koincidira sa rezultatima drugih istraživača (Kotsis i sar.). Objašnjenje za opserviranu diskrepancu između rezultata ultrazvučnih merenja u ovoj studiji i rezultata drugih istraživanja, pronađeno je u nedostatku preciznosti ultrasonografije u proceni telesne težine ploda kod gojaznih majki, koja je zabeležena i u radovima drugih autora (Chen i sar., Neel i sar.). Nedovoljnu preciznost ultrasonografije u ovoj grupaciji pacijentkinja potvrđuje i studija Neel i sar. gde je pokazano da je mogućnost adekvatne predikcije intrauterinog zastoja u rastu ploda bila 8.1%, dok je senzitivnost u proceni ploda većeg za procenjenu gestacijsku starost bila 61%, sa pozitivnom prediktivnom

vrednošću nešto manjom od 55% (Baugh i sar.). Ova grupa autora ističe da je samo 40% novorođenčadi gojaznih majki bilo unutar 10% intervala predviđenog ultrasonografski procenjenim merenjem ploda pred porođaj (Baugh i sar.). Rezultati ovog istraživanja su u korelaciji sa prethodnim studijama kada je u pitanju ispitivanje parametara motornog razvoja dece. Tako je u studiji Wylie i sar. pokazano da je gojaznost žena u periodu pre trudnoće povezana sa nešto dužim periodom za dostizanje motornih veština sedenja i puzanja. Takođe, Yeung i sar. su ukazali na povezanost gojaznosti majke i odstupanja u finoj motorici tokom razvoja kod dece.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

*Lackovic Milan, Nikolic Dejan, Filimonovic Dejan, Petronic Ivana, Mihajlovic Sladjana, Golubovic Zoran, Pavicevic Polina, Cirovic Dragana. **Reliability, Consistency and Temporal Stability of Alberta Infant Motor Scale in Serbian Infants.** Children (Basel). 2020; 7(3):16.*

*Lackovic Milan, Filimonovic Dejan, Mihajlovic Sladjana, Milicic Biljana, Filipovic Ivana, Rovcanin Marija, Dimitrijevic Dejan, Nikolic Dejan. **The Influence of Increased Prepregnancy Body Mass Index and Excessive Gestational Weight Gain on Pregnancy Course and Fetal and Maternal Perinatal Outcomes.** Healthcare (Basel). 2020; 8(4):362.*

*Lackovic Milan, Filimonovic Dejan, Nikolic Dejan. **Challenges and complications of maternal obesity in pregnancy.** MedPodml 2020; 71(3):54-58*

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Uticaj indeksa telesne uhranjenosti majke i prekomernog prirasta u telesnoj težini u trudnoći na maternalne i fetalne faktore rizika i njihov uticaj na rani motorni razvoj deteta**“ dr Milana Lackovića, predstavlja sveobuhvatan i originalan doprinos ispitivanju potencijalnih faktora rizika i prediktora gojaznosti majke na tok i ishod trudnoće i rani motorni razvoj deteta. Primena regresionih modela u ovoj studiji omogućila je adekvatnu identifikaciju ispitivanih varijabli kao faktora rizika i prediktora. Poseban doprinos istraživanja je analiza pojedinačnog i sinergističkog uticaja prekomerne uhranjenosti ili gojaznosti majke pre ostvarivanja trudnoće i prekomernog prirasta telesne težine u trudnoći. Rezultati ovog istraživanja mogli bi da posluže kao preporuka za pravovremeno prepoznavanje poremećaja u trudnoći i postnatalnom razvoju deteta, kao i adekvatnom terapijskom pristupu u cilju redukcije komplikacija i dugoročnog morbiditeta. Ovi rezultati takođe ukazuju i na značaj multidisciplinarnog pristupa u planiranju i vođenju trudnoća komplikovanih gojaznošću, kao i blagovremenom zbrinjavanju dece gojaznih majki.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su precizno i jasno definisani, naučni pristup je originalan i adekvatno izabran, a metodologija rada je savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Milana Lackovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktor medicinskih nauka.

U Beogradu, 04.10.2021. godine

Članovi komisije:

1. Prof. dr Ana Jovanović

2. Prof. dr Miloš Petronijević

3. Prof. dr Aleksandra Mikov

Mentor 1:

Prof. dr Dejan Filimonović

Mentor 2:

V. N. Sar. dr Dejan Nikolić
