

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

**ПРЕДМЕТ:  
ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 26.02. 2014. године, одлуком 01-1619/3-25 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом "Анализа фактора који утичу на исходе лечења превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом" кандидата Сање Кнежевић, др медицине, у следећем саставу:

- 1. Проф. др Владимир Милорадовић, председник**  
ванредни професор за ужу научну област Интерна медицина Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
- 2. Проф. др Слободан Јанковић, члан**  
редовни професор за ужу научну област Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација  
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
- 3. Проф. др Драгана Вујић, члан**  
ванредни професор за ужу научну област Педијатрија  
Медицинског факултета Универзитета у Београду

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Сање Кнежевић, 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 Сање Кнежевић под називом "Анализа фактора који утичу на исходе лечења превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом" под менторством Проф. др Јована Кошутећа, представља студију из области неонатологије и неонаталне кардиологије која се бавила актуелном и веома значајном проблематиком изучавања пренаталних и неонаталних фактора ризика, као и примењених терапијских мера и њиховог утицаја на исходе лечења превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом.

Дуктус артериозус је крвни суд који спаја аорту и плућну артерију и има значајну улогу у феталној циркулацији. Превремено рођена деца, због незрелости

показују одложено затварање дуктуса и ова појава је означена као отворени артеријски канал или пролазни дуктус артериозус. Пролазни дуктус артериозус је најчешћа аномалија срца код превремено рођене деце. Хемодинамске последице пролазног дуктус артериозуса се јављају у првим данима по рођењу и утичу на појаву бројних компликација у лечењу.

У овом истраживању је, уз анализу исхода болничког лечења превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом и респираторним дистрес синдромом, први пут анализиран удружени утицај варијабли дуктуса и фактора незрелости на исходе лечења. Значај ове докторске дисертација огледа се у процени утицаја великог броја до сада неистражених фактора, како појединачно, тако и удружено, чиме ће се употпунити знања у овој области у циљу успешнијег лечења оваквих болесника.

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

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем доступних биомедицинских база података "Medline" и "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: "patent ductus arteriosus", "bronchopulmonary dysplasia", "intraventricular haemorrhage", "necrotising enterocolitis", "retinopathy of prematurity", "ibuprofen", "surgical ligation", утврђено је да до сада није спроведена студија са идентичним истраживачким и методолошким приступом у проучавању пролазног дуктуса артериозуса код деце рођене пре термина. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Сање Кнежевић под називом "Анализа фактора који утичу на исходе лечења превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом" представља резултат оригиналног научног рада у области неонатологије и неонаталне кардиологије.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А) Лични подаци**

Кандидат др Сања Кнежевић рођена је 27.04.1980. године у Вршцу. Завршила је Крагујевачку гимназију, а након тога Медицински факултет у Београду. На задњој години студија радила је у Фондацији Њ.К.Б. Принцезе Катарине као стручни консултант и саветник за медицинска питања и руководилац медицинских пројеката. У периоду од 2007. - 2008. године радила је као асистент сарадник на предмету Хистологија са ембриологијом на Медицинском факултету у Крагујевцу. Од 2008-2009. године радила је као клинички лекар у Универзитетској дечијој клиници у Београду, одељење кардиохирургије. Запослена је у Институту за неонатологију у Београду од јуна 2009. године. Од априла месеца 2010. започела је специјализацију из Педијатрије на Универзитетској дечијој клиници у Београду. Прву годину докторских академских студија је уписала 2006. године на Медицинском факултету у Крагујевцу, а усмени докторски испит положила 2009. године

Др Сања Кнежевић је остварила 13.5 бодова по основу радова објављених у целини у међународним или домаћим часописима, бодованих према члану 177. Статута факултета.

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

1. **Knežević S**, Stojanović N, Oros A, Savić D, Simović A, Knežević J. Analysis of risk factors in the development of retinopathy of prematurity. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2011; 7-8: 433-438. **M23=3**.
2. **Knežević S**, Stojanović N, Oros A, Knežević J. The iportance of timely ophthalmologic examination in preterm infants at risk of the occurrence of retinopathy. *Vojnosanitetski pregled* 2012; 69(9): 765-770. **M23=3**.
3. Preljević I, Mihajlović Z, Vezmar N, **Knežević S**. Korelativna analiza između broja uzetih isečaka prostate i procenta dijagnostikovanog karcinoma prostate u ponovljenim biopsijama: studija preseka. *Serbian Jurnal of Experimental and Clinical Research* 2008; 9 (3): 93- 97. **M52=1,5**.
4. Marić I, **Knežević S**, Zindović M, Cvetić M, Jančić S. Duodenalni Brunner-om: Hamartom ili tumor. *Medicus*, 6 (2), str. 92-93, 2005. **M52=1,5**
5. Zindović M, Jančić S, **Knežević S**, Jančić S. Peptid YY-ćelije u neuroendocrinim tumorima rectuma. *Medicus*, 6 (2), str. 74-76, 2005. **M52=1,5**.
6. Marić I, **Knežević S**, Bulatović V, Jančić S. Argiophilni Carcinoid-like karcinomi dojke. *Medicus*, 6 (2), str. 71-73, 2005. **M52=1,5**.
7. Anđelić A, Radojković I, **Knežević S**, Knežević M. Patohistološka analiza vrednosti estrogenskih i progesteronskih receptora u odnosu na veličinu i stepen diferentovanosti duktalnog invazivnog karcinom dojke. *Medicus*, 4 (1), str. 19- 34, 2003. **M52=1,5**.

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су идентични. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном.

Докторска дисертација др Сање Кнежевић "Анализа фактора који утичу на исходе лечења превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом" садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Рад садржи 46 табеларних приказа и 4 слике, док је у поглављу Литература, према важећим правилима, цитирано 341 библиографских јединица из савремене домаће и светске литературе.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је позивајући се на валидне литературне податке јасно и прецизно изложио актуелна сазнања о пролазном дуктус артериозусу код деце рођене пре термина. Посебно је разграничен „ductus arteriosus persistens“ као урођена срчана мана код деце рођене у термину у односу на ентитет најчешће срчане мане код претерминске деце. У даљем излагању дат је осврт на историјске чињенице везане за дијагностику и третман пролазног дуктуса, његове улоге у феталној циркулацији и постнатално затварање. Посебно су изнети механизми који леже у основи постнаталног одржавања дуктуса отвореним. Аргументовано је приказана патофизиологија лево-десног шанта, клиничке манифестације и дијагностика код деце са респираторним дистрес синдромом. Акцент у уводном делу је стављен на утицају пролазног дуктуса астериозуса на системску и плућну перфузију и следствене компликације. На крају су изнете бројне дилеме око третмана хемодинамски значајног пролазног дуктус артериозуса и евентуалних компликација.

У другом поглављу дисертације, јасно су изложени циљеви студије, конкретни задаци у складу са постављеним циљевима и хипотезе истраживања. Основни циљ истраживања је испитивање утицаја дукталних и екстрадукталних варијабли на исходе лечења превремено рођене деце. Посебни циљеви се односе на утицај перзистирања дукталног шанта на најчешћа придружена обољења: бронхопулмоналну дисплазију, интравентрикуларну хеморагију, ретинопатију прематуритета, некротични ентероколитис и летални исход. У складу са основним циљем постављени су следећи конкретни задаци: а.) Анализа карактеристика испитиване деце са хемодинамски значајним пролазним дуктус артериозусом и контролне групе; б.) Испитивање утицаја пренаталних фактора ризика за развој хемодинамски значајног пролазног дуктус артериозуса; в.) Испитивање утицаја неонаталних фактора ризика; г.) Испитивање утицаја постнаталних фактора на развој хемодинамски значајног пролазног дуктус артериозуса; д.) Испитивање утицаја примењених терапијских мера на развој пролазног дуктус артериозуса; ђ.) Анализа утицаја свих наведених фактора на појаву појединачних компликација и смртног исхода деце са хемодинамски значајним пролазним дуктус артериозусом и у контролној групи.

Материјал и методе истраживања подударни су са наведеним у пријави докторске дисертације и презентовани на одговарајући начин. Истраживање је дизајнирано као студија случај-контрола. Случајеви су били превремено рођена деца са хемодинамски значајним пролазним дуктус артериозусом, а контролну групу су чинила превремено рођена деца без хемодинамски значајног пролазног дуктус артериозуса. Истраживањем је обухваћено 237 превремено рођене деце која су захтевала механичку вентилацију или друге видове вентилаторне потпоре. Сва деца су била хоспитализована у Јединици интензивне неге Института за Неонатологију у временском периоду од 01.03.2010. до 31.12.2011. године. Од 237 испитиване деце хемодинамски значајан пролазни дуктус артериозус је дијагностикован код 192 деце, а 45 деце није развило хемодинамски значајан дуктус и она су чинили контролну групу. Из студије су искључена сва деца умрла у првих 72 сата живота, деца са придруженим хромозомским аберацијама или придруженим урођеним срчаним манама.

Од пренаталних карактеристика анализирани су следеће варијабле: деца рођена из вештачке оплодње, вишештолна трудноћа (близанацка и тригеминална), интраутерина ретардација раста, царски рез, абрупција плаценте, ЕПХ гестоза, хориоамнионитис, прееклампсија, плацента превија, превремена руптура плодовах овојака, гестациони дијабетес, антенатална примена дексазона. Анализирани неонаталне карактеристике испитиване деце обухватале су: пол, гестациону старост у недељама, порођајну телесну масу, „Аргар“ скор у првој минути и реанимацију на рођењу. Од постнаталних карактеристика анализирани су: сепса, пнеумоторакс и плућна хеморагија. Од примењених терапијских мера анализирани су утицаји следећих потенцијалних фактора ризика за развој дуктуса: примена сурфактанта (број доза), кисеонична терапија и механичка вентилација у данима, примена азот оксида, допамина, флуросемида, фототерапије, прекомерни унос течности и број трансфузија концентрованих еритроцита.

Најпре су сви наведени фактори анализирани у контексту утицаја на развој хемодинамски значајног пролазног дуктус артериозуса, а затим је анализиран њихов утицај на исходе лечења превремено рођене деце. Посебно су анализирани варијабле дуктуса (1) дужина трајања шанта и (2) начин затварања дуктуса, на исходе лечења. Рађени су посебни модели који су анализирали појединачне и удружене утицаје за развој компликација: а.) Утицај појединачних варијабли дуктуса (дужина трајања

шанта и начин затварања), б.) Удружени утицај сваке варијабле дуктуса са гестационом старошћу као маркером незрелости организма детета, в.) Свака варијабла дуктуса појединачно са сетом анализираних фактора ризика (пренатални, неонатални, постнатални и примењене терапијске мере) и г.) Удружени утицај обе варијабле дуктуса са гестационом старошћу деце.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани са 46 табела, и 4 слике. Генерално је показано да хемодинамски значајан пролазни дуктус артериозус код деце са респираторним дистрес синдромом представља значајан фактор ризика за развој бронхопулмоналне дисплазије, некротичног ентероколитиса и интравентрикуларне хеморагије. Трајање дукталног шанта је посебно значајно за развој бронхопулмоналне дисплазије. Пролазни дуктус артериозус је значајан фактор ризика за летални исход посебно у првих 14 дана живота превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у светлу различитих па и конфликтних података о утицају пролазног дуктус артериозуса на исходе лечења превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација у наслову "Анализа фактора који утичу на исходе лечења превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом", по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Инциденција хемодинамски значајног пролазног дуктус артериозуса код деце са респираторним дистрес синдромом у нашој испитиваној групи износила је 81,7%.
2. Неонатални фактори ризика (пол, гестациона старост, порођајна телесна маса, Аpgar скор у првој минути и реанимација на рођењу) нису значајни за развој хемодинамски значајног пролазног дуктус артериозуса код деце са респираторним дистрес синдромом.
3. Испитивани пренатални фактори ризика нису показали појединачну значајност за развој хемодинамски значајног пролазног дуктус артериозуса код деце са респираторним дистрес синдромом.
4. Респираторни дистрес синдром III, IV и V степена је високо статистички значајан као независни фактор ризика за развој хемодинамски значајног пролазног дуктус артериозуса и значајност се повећава са повећањем степена респираторног дистрес синдрома за 1,8 пута.
5. Сепса је независан фактор ризика за појаву хемодинамски значајног пролазног дуктуса код деце са респираторним дистрес синдромом и њена појава повећава ризик за 2,2 пута.
6. Од примењених терапијских мера давање фуросемида и повећан венски унос течности су најзначајнији фактори ризика за развој хемодинамски значајног пролазног дуктус артериозуса.

7. За развој брохопулмоналне дисплазије најзначајнији фактор ризика је трајање механичке вентилације у данима, гестациона старост у недељама (као показатељ незрелости) и на трећем месту је дужина трајање шанта кроз пролазни дуктус артериозус.
8. Хемодинамски значајан пролазни дуктус артериозус је појединачно показао високу значајност као фактор ризика за развој интравентрикуларне хеморагије, док је респираторни дистрес синдром најзначајнији независни фактор ризика.
9. За развој некротичног ентероколитиса трајање механичке вентилације је независни фактори ризика, а трајање дукталног шанта је појединачно значајан фактор ризика.
10. Најзначајнији фактор ризика за развој ретинопатије прематуритета је број датих трансфузија концентрованих еритроцита, док хемодинамски значајан пролазни дуктус артериозус није показао значајност.
11. У првих 14 дана најзначајнији фактори ризика за летални исход су незрелост организма детета, опсежна интравентрикуларна хеморагија, сепса и хемодинамски значајан пролазни дуктус артериозус
12. После 14. дана веће су шансе за преживљавањем деце женског пола чије су иницијалне кондиције биле боље (већи „Apgar“ скор у првој минути) и која нису имала хемодинамски значајан пролазни дуктус артериозус или код којих је исти успешно затворен.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Добијени резултати истраживања дају оригинални и веома важан допринос бољем познавању утицаја пренаталних и неонаталних фактора ризика као и примењених терапијских мера на исходе лечења превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом и хемодинамски значајним пролазним дуктусом. Посебно је важан допринос анализе утицаја варијабли дуктуса и истражених постављених модела у анализи међусобног утицаја више фактора ризика за развој компликација и исходе лечења. Значај ове студије се огледа у томе да резултати студије стварају основу за дефинисање јасног алгорита терапијских поступака у лечењу превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом и тиме олакшавају рад у клиничкој пракси у смањењу морбидитета и морталитета превремено рођене деце.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Део резултата истраживања који се односе на ретинопатију прематуритета је публикован у часописима са међународном индексацијом, а планирано је и објављивање више радова као део оригиналног истраживања у часописима међународног значаја.

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Сање Кнежевић под називом "Анализа фактора који утичу на исходе лечења превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом" на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Сање Кнежевић урађена под менторством проф. др Јована Кошутића, представља оригинални научни рад и има велики практични значај у анализи фактора који утичу на исходе лечења превремено рођене деце са и без пролазног дуктус артериозуса.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом "Анализа фактора који утичу на исходе лечења превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом" кандидата др сање Кнежевић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

**Проф. др Владимир Милорадовић, председник**  
ванредни професор за ужу научну област  
Интерна медицина Факултета медицинских  
наука Универзитета у Крагујевцу

---

**Проф. др Слободан Јанковић, члан**  
редовни професор за ужу научну област  
Фармакологија и токсикологија и Клиничка  
Фармација Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу

---

**Проф. др Драгана Вујић, члан**  
ванредни професор за ужу научну област  
Педијатрија Медицинског факултета  
Универзитета у Београду

---