

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.02.2019. godine, broj 9700/02-MC, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Određivanje prediktora lošeg ishoda i terapijskih postupaka kod preterminske novorođenčadi sa intraventrikularnom hemoragijom“

kandidata dr Marije Stević, koja je zaposlena u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu.
Mentor je Prof. dr Goran Tasić, komentor prof. dr Dušica Simić

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branko Milaković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dragan Pavlović, profesor Fakulteta za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju Univerziteta u Beogradu, FASPER
3. Doc. dr Ivana Budić, docent Medicinskog fakulteta u Nišu

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 Marije Stević napisana je na ukupno 96 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 22 tabela, i sedam slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je jasno definisan prematuritet, opisani su parametri na osnovu kojih je izvršena podela preterminske novorođenčadi, kao i strateški vodiči za prevenciju preterminskog porođaja. Navedeni su prediktori preterminskog porođaja koji obuhvataju akušerske uzroke i infekcije u trudnoći. Jasno je definisana rana i kasna neonatalna sepsa, uz detaljan opis faktora rizika za nastanak neonatalne sepse. Na adekvatan način su opisani laboratorijski testovi koji

se koriste za dijagnostiku neonatalne sepse, monitoring, i lečenje sepse i septičkog šoka. U uvodu, je takođe jasno definisan posthemoragijski hidrocefalus, uz detaljan opis epidemiologije i patofiziologije procesa. Na adekvatan način je opisana klinička slika, dijagnoza, terapija koja obuhvata nehirurški i hirurški tretman, kao i moguće komplikacije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od jasnog definisanja uloge i značaja kliničkih faktora koji su prediktori lošeg ishoda i prognoze, kao i ispitivanja faktora koji su statistički značajni za nastanak sepse. Takođe kao cilj rada navedene su i metode postnatalne prevencije kasne neonatalne sepse i načini postoperativnog anesteziološkog lečenja, kao i standardizacija protokola lečenja u neonatalnoj jedinici za intenzivno lečenje u cilju prevencije neonatalne sepse.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivnoj studiji koja je sprovedena u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. U istraživanje su uključena operisana pretermenska novorođenčad, sa intraventrikularnom hemoragijom III ili IV stepena, kod kojih je ugrađen sistem za derivaciju likvora. Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje iz studije. Jasno je definisana neurohirurška dijagnoza i vrsta primenjene neurohirurške procedure. Definisana je kasna neonatalna sepsa, dokumentovana i klinička sepsa, hipotenzija i metabolička acidoza, kao i različita klinička stanja kao što su bronhopulmonalna displazija, pneumotoraks, respiratorni distres sindrom, duktus arteriosus persistens i postoperativni letalni ishod. ASA-PS skor je detaljno opisan, i pojašnjen je način skorovanja. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 203 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Od 97 operisane pretermenske novorođenčadi sa intraventrikularnom hemoragijom i posthemoragijskim hidrocefalusom, 74 ispitanika je uključeno u studiju, od kojih je 5(6.76%)

ispitanika umrlo. Ispitanici su bili podeljeni na 2 grupe, sa dijagnostikovanom kasnom neonatalnom sepsom posle rođenja i na ispitanike bez sepse. Najčešće izolovani patogen iz hemokulture je *Stafilokokus koagulaza negativna bakterija* (CoNS) 28.2%. Devojčice su češće obolevale od sepse od dečaka, u grupi sa sepsom veličina glave je značajno manja nego u grupi bez sepse, gestaciona starost je bila niža u grupi sa sepsom i pacijenti su bili manje telesne težine sa značajno nižim Abgar skorom u 5 minutu. Pacijenti sa kasnom neonatalnom sepsom su češće reanimirani nakon rođenja, češće su intubirani u prva 3 dana života, koristili su višu inspiratornu koncentraciju kiseonika, češće i duže su bili mehanički ventilirani. U grupi pacijenata sa kasnom neonatalnom sepsom bilo je više ispitanika kod kojih je vrednost laktata bila >2 , vrednost leukocita, hemoglobina, CRP-a je bila veća u odnosu na ispitanike koji nisu imali sepsu. Trombocitopenija, metabolička acidoza i hipotenzija su češći u grupi sa sepsom, kao i pneumotoraks, respiratorni distres sindrom, bronhopulmonalna displazija i duktus arteriosus persistens. Ispitanici sa kasnom neonatalnom sepsom su preoperativno bili najčešće na konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji, imali su viši preoperativni ASA-PS skor, češće su dobijali krv i inotrope i duže su boravili u bolnici. U našem istraživanju smo izolovali faktore odgovorne za nastanak kasne neonatalne sepse, a to su: srednja vrednost laktata >2 , reanimacija nakon rođenja i pol ispitanika. Naknadnom analizom i evaluacijom faktora rizika u odnosu na ishod (umrli ili preživeli), našli smo značajnu razliku u ASA PS-skoru 4, incidenci pneumotoraksa, bronhopulmonalne displazije i duktus arteriosus persistensa u grupi umrlih. U našem istraživanju pokazali smo da su prediktori za nastanak letalnog ishoda: preoperativno tretiran pneumotoraks, bronhopulmonalna displazija i duktus arteriosus persistens.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rani neonatalni period, u koji spada period od rođenja do sedmog dana života, je najopasniji period za novorođenčad zbog povećane incidence prematuriteta, intraventrikularne hemoragije (IVH) i komplikacija infekcije, čime se značajno povećava morbiditet i mortalitet. Infekcije su najveći uzročnici neonatalnog mortaliteta u razvijenim zemljama, gde se neonatalna sepsa navodi kao uzrok letalnog ishoda kod više od 20% novorođenčadi (Stoll i sar., 2015). Kasna neonatalna sepsa (KNS) je predominantno nozokomijalna-bolnička infekcija, koja se manifestuje 72 sata posle rođenja i nastaje horizontalnom transmisijom mikroorganizama, koja dovodi do fulminantnog multiplog oštećenja organa. Najčešći uzročnik KNS je koagulaza-negativni stafilokok (CoNS), koji je obično multirezistentan na antibiotike, što dovodi do komplikacija u lečenju (Benitz i sar., 1999, Greenberg i sar., 1990,

Stoll i sar., 2015, Bizzarro i sar., 2005). U našem istraživanju, CoNS je najčešći izolovani uzročni gram-pozitivni patogen kasne neonatalne sepse. Slična incidenca CoNS kao uzročnika kasne neonatalne sepse je opisana u prethodnim izveštajima (Boghossian i sar., 2013, Holmes i sar., 2008, Adamson i sar., 2012). U istraživanju smo pokazali da je procenat pacijenata koji nisu imali izolovan uzročnik sepse bio 35.9% što čime su ispitanici klasifikovani u grupu kliničke sepse. Neizolovani uzročnici sepse nas dovode u kontekst prihvatanja sugestija drugih autora o mogućnosti lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza hemokulture, kao i potrebe za novim, senzitivnijim metodama za dijagnostiku sepse (Thaver i sar., 2009, Meem i sar., 2011, Holmes i sar., 2008). Pretpostavlja se da kombinacija više biomarkera, kao što je broj neutrofila i odnos nezrelih neutrofila i C reaktivnog proteina (CRP), obećavaju da će omogućiti brzu i tačnu dijagnozu kasne neonatalne sepse (Ng i sar., 2012).

IVH je jedna od najozbiljnijih komplikacija koja se dešava kod preterminske novorođenčadi i koja nastaje u prva tri dana života. Incidenca IVH kod preterminske novorođenčadi je u opadanju poslednjih desetak godina, ali još uvek predstavlja ozbiljan problem u neonatologiji. U prethodnim studijama, autori sugerišu da postoji generalno smanjenje stope mortaliteta kod preterminske novorođenčadi, ali naglašavaju da je još uvek visok rizik od naknadnih neurorazvojnih komplikacija, epilepsije, cerebralne paralize i kognitivnih oštećenja (Meem i sar., 2011, Stoll i sar., 2010, Scavarda i sar., 2003, Ballabh i sar., 2010, Cooke i sar., 1981).

Rezultati u našem istraživanju koji se odnose na letalni ishod pacijenata, predstavljaju logičan sled događaja, obzirom da sepsa sama za sebe predstavlja faktor rizika za letalni ishod. Različiti autori su u nekoliko studija elaborirali epidemiološke, kliničke i mikrobiološke karakteristike pacijenata sa KNS, gde je potvrđeno da mala telesna masa na rođenju, niska gestaciona starost kao i nezrelost imunološkog sistema, mogu da budu dodatni faktori koji doprinose smrtnom ishodu kod preterminske novorođenčadi sa KNS (Boghossian i sar., 2013, Tsai i sar., 2014, du Plessis i sar., 2009, Stoll i sar., 2010, Stoll i sar., 2015, Horbar i sar., 2017, Robinson i sar., 2012, Makhoul i sar., 2002), kao što smo i mi dokazali u našem istraživanju.

Rezultati našeg istraživanja, ukazuju na činjenicu da su pacijenti sa KNS bili bolesniji, čime se objašnjava povezanost KNS i letalnog ishoda. U grupi sa sepsom, pacijenti su imali su imali nižu gestacionu starost, manju telesnu težinu, manju veličinu glave, niži Apgar skor u 5-om minutu, duže su bili hospitalizovani i imali su viši preoperativni ASA PC-skor, u odnosu na pacijente bez sepse, slični rezultati su opisivani u prethodnim studijama (Boghossian i sar., 2013, Stoll i sar., 2010, Stoll i sar., 2015, Ballabh i sar., 2010, Cooke i sar., 1981, Makhoul i sar., 2002, Levit i sar., 2014).

U našem istraživanju, pretermenska novorođenčad sa KNS su imala veću incidencu preoperativnih komorbiditeta kao što su bronhopulmonalna displazija, respiratorni distres sindrom, pneumotoraks i duktus arteriosus perzistent, metabolička acidoza, visok broj leukocita, nizak broj trombocita, viši C-reaktivni protein, što je u skladu sa rezultatima opisanim u prethodnim studijama (Stoll i sar., 2010, Stoll i sar., 2015, Makhoul i sar., 2002, Levit i sar., 2014). Ispitivani pacijenti sa KNS su duže bili na mehaničkoj ventilaciji, i češće su primali krv i inotrope, što su autori opisali u novijim studijama (Boghossian i sar., 2013, Stoll i sar., 2010, Ballabh i sar., 2010).

Koncentracija laktata je konvencionalni indikator tkivne hipoksije i široko se koristi za koralaciju mortaliteta kod novorođenčadi (da Silva i sar., 2000, Cheung i sar., 2002). Autori su u nekoliko studija demonstrirali da postoji pozitivna korelacija između hiperlaktemije i mortaliteta posle kardiohirurških operacija kod dece (Charpie i sar, 2000, Munoz i sar., 2000). Do danas, nema dostupnih informacija o povezanosti srednje vrednosti laktata merene u prva 3 dana života i kasne neonatalne sepse. Korišćenjem multivarijantne logističke regresione analize pokazali smo da je srednja vrednost laktata >2 , značajan faktor rizika za nastanak kasne neonatalne sepse. Naše istraživanje navodi na zaključak da rano merenje nivoa laktata, 24 sata pre evaluacije sepse, ima potencijal objektivne prediktivne informacije za nastak kasne neonatalne sepse koja je povezana sa IVH III ili IV stepena.

U našem istraživanju nismo imali smrtni ishod kod pacijenata bez sepse koji su podvrgnuti neurohirurškoj proceduri za derivaciju likvora. Rezultati naše studije ne ukazuju da stepen intraventrikularne hemoragije III ili IV, kao i vreme i vrsta neurohirurške tehnike Ommaya rezervoar ili VP šant, su značajni prediktori za letalni ishod. Takođe, rezultati naše studije su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika među ispitivanim grupama u pogledu konverzije Ommaya rezervorara u VP šant, niti u slučajevima multiplih revizija u obe ispitivane grupe, što je u korelaciji sa rezultatima koje su publikovali drugi autori (Tröbs i sar., 2015, Christian i sar., 2016).

Strategije za prevenciju kasne neonatalne sepse podrazumevaju stroge procedure higijene ruku medicinskih radnika koji dolaze u kontakt sa novorođenčadi, negu kože novorođenčeta, ishrana majčinim mlekom, administracija imunoglobulina i antimikotika, obustavu invazivnih procedura kada nisu neophodne, kao i standardizaciju procesa vezanih za održavanje centralnih venskih linija. Sve opisane preventivne mere predstavljaju ekonomski važne strategije koje dovode do nižih troškova lečenja, kraće hospitalizacije i smanjenja učestalosti kasne neonatalne sepse (Lian i sar., 2016, Kaplan i sar., 2011, Wiertschafter i sar., 2011,

Shane i sar., 2014, Schulman i sar., 2011, Jansen i sar., 2011, Jansen i sar., 2010, Periman i sar., 2007).

U našem istraživanju, povezanost između rekurentne kasne neonatalne sepsse i smrtnog ishoda posle neurohirurške operacije, može se objasniti kao rezultat postojećih postoperativnih komorbiditeta povezanih sa nepovoljnim ishodom. Gram negativni, polimikrobni i gljivični mikroorganizmi koji su uzročnici rekurentnih epizoda kasne neonatalne sepsse, šant infekcija i obstrukcija, mogu da dovedu do produžene mehaničke ventilacije pluća i razvoja postoperativnih komplikacija uključujući i letalni ishod (Stoll i sar., 2002, du Plessis i sar., 2009, Stoll i sar., 2010, Tröbs i sar., 2015, Christian i sar., 2016., Stoll i sar., 2015, Jansen i sar., 2011, Jansen i sar., 2010, Periman i sar., 2007, Samanta i sar., 2011, Benjamin i sar., 2004).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Stevic M, Simic D, Ristic N, Budic I, Marjanovic V, Jovanovski-Srceva M, Repac N, Rankovic-Janevski M, Tasic G. **Evaluation of factors for poor outcome in preterm newborns with posthemorrhagic hydrocephalus associated with late-onset neonatal sepsis.** Therapeutics and clinical risk management. 2018;14:1965-73.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija pod naslovom “Određivanje prediktora lošeg ishoda i terapijskih postupaka kod preterminske novorođenčadi sa intraventrikularnom hemoragijom“ dr Marije Stević, je prvi ovakav rad u našoj populaciji i predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja kasne neonatalne sepsse na ishod lečenja operisane preterminske novorođenčadi sa posthemoragičnim hidrocefalusom kod kojih je ugrađen sistem za derivaciju likvora. Prediktori koji su izolovani kao značajni za nastanak kasne neonatalne sepsse su: pol, reanimacija nakon rođenja i srednja vrednost laktata >2 . Definisani protokol lečenja u neonatalnoj jedinici za intenzivno lečenje u cilju prevencije kasne neonatalne sepsse podrazumeva: pridržavanje strogih higijenskih mera zdravstvenih radnika, ishranu novorođenčadi majčinim mlekom, obustavu invanzivnih procedura kada nisu neophodne, empirijsku upotrebu antibiotika u kombinaciji genamincin + flukloksacilina ili gentamicina + amoksicilina. Ukoliko je dokazana infekcija Stafilokokus koagulaza negativnom bakterijom, indikovana je upotreba Vankomicina kao inicijalne antibiotske terapije. Pokazano je da su neurohirurške operacije relativno bezbedne kod novorođenčadi sa posthemoragijskim

hidrocefalusom koji nisu imali kasnu neonatalnu sepsu posle rođenja. Međutim, ako je prisutna kasna neonatalna sepsa posle rođenja, duktus arteriosus persistens, bronhopulmonalna displazija i pneumotoraks, značajno je povećan rizik za letalni ishod posle operacije. Način postoperativnog anesteziološkog lečenja odnosi se na ekstubaciju pacijenata neposredno posle hirurške intervencije ili primenu neinvazivne mehaničke ventilacije pluća, uz antibiotsku primenu ceftriaksona 100 mg/kg pet dana posle završene neurohirurške intervencije, sa održavanjem gasne razmene u okviru referentnih vrednosti, telesne temperature, spontane diureze, hemodinamskog i elektrolitnog balansa.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila 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 Marije Stević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.03.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Branko Milaković

Prof. dr Dragan Pavlović

Doc. dr Ivana Budić

Mentor:

Prof. dr Goran Tasić

Komentor:

Prof. dr Dušica Simić
