

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA U NIŠU

- Odboru za postdiplomske akademske studije -

PREDMET: Izveštaj komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije mr sc. med. dr Sandre Stanković

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu broj 04-823/11 od 16. 03. 2014. g., imenovani su članovi Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije mr sc. med. dr Sandre Stanković iz Niša pod naslovom **“FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ METABOLIČKIH, ENDOKRINIH I KARDIOVASKULARNIH POREMEĆAJA KOD DECE KOJA SU ROĐENA MALA ZA GESTACIONU STAROST“** i to:

Prof.dr Emilija Golubović, predsednik

Prof.dr Saša Živić, mentor i član

Prof.dr Dragan Zdravković, član sa Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof.dr Ljiljana Šaranac, član

Doc.dr Dragana Radović-Janošević, član

U skladu sa Odlukom i nakon uvida u izrađenu doktorsku disertaciju, Komisija podnosi Nastavno-naučnom veću referat o urađenoj doktorskoj disertaciji:

I Opšti podaci

Doktorant mr sc. med. dr Sandra Stanković, lekar specijalista Klinike za dečije interne bolesti uradila je istraživanje u Kliničkom centru u Nišu, u periodu od decembra 2009. do avgusta 2013. године.

II Odnos urađene disertacije prema prijavi i odobrenju teme

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu br. 04-10404 od 29.12.2011. god. pokrenut je postupak za izradu doktorske disertacije pod naslovom **“FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ METABOLIČKIH, ENDOKRINIH I KARDIOVASKULARNIH POREMEĆAJA KOD DECE KOJA SU ROĐENA MALA ZA GESTACIONU STAROST“** kandidatkinje mr sc. med. dr Sandre Stanković.

Na osnovu predloga Odbora za poslediplomske studije, Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu br. 04-823/11 od 04.07.2014. g. donelo je odluku o prihvatanju izveštaja mentora o izrađenoj doktorskoj disertaciji pod naslovom “Faktori rizika za razvoj metaboličkih, endokrinih i kardiovaskularnih poremećaja kod dece koja su rođena mala za gestacionu starost“.

Naslov doktorske disertacije se u potpunosti podudara sa odobrenim, kao i sa sadržajem izrađene disertacije. Odobreni ciljevi istraživanja i metodologija ostali su nepromenjeni tokom rada.

III Tehnički opis disertacije

Doktorska disertacija mr sc. med. dr Sandre Stanković sadrži sedam poglavlja: uvod, ciljeve istraživanja, metodologiju rada, rezultate ispitivanja, diskusiju, zaključke i literaturu. Štampana je u A4 formatu, u obimu od 134 strane i sadrži: 52 tabele, 9 grafikona i 260 referenci.

IV Karakteristike doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod naslovom **“FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ METABOLIČKIH, ENDOKRINIH I KARDIOVASKULARNIH POREMEĆAJA KOD DECE KOJA SU ROĐENA MALA ZA GESTACIONU STAROST“** je originalan i samostalan naučni rad mr sc. med. dr Sandre Stanković u oblasti dečije endokrinologije.

U uvodnom delu teze uporedo sa prikazom epidemiološkog značaja rađanja dece koja su mala za gestaciono doba, iscrpno se obrađuje i etiopatogeneza poremećaja intrauterinog rasta. Pregledom dostupne literature, naznačeni su endokrini, metabolički i kardiovaskularni poremećaji koji se u ovoj populaciji češće javljaju. Posebno je istaknut značaj insulinske rezistencije u razvoju kardiovaskularnih poremećaja i metaboličkog sindroma. Potencira se značaj praćenja i ranog otkrivanja perzistentnog niskog rasta, kao i efekti terapije humanim hormonom rasta.

U posebnom poglavlju definisani su ciljevi istraživanja. Glavni cilj je bio otkrivanje razlika između grupe dece rođene male za gestaciono doba i kontrolne grupe u rastu i uhranjenosti, metabolizmu ugljenih hidrata (nivou glukoze i HgbA1c u serumu, insulinemije, HOMA i QUICKI indeksa), lipidnom statusu (nivou ukupnog holesterola, LDL i HDL holesterola, triglicerida), determinantama kardiovaskularnih poremećaja (cIMT, sistolni i dijastolni krvni pritisak, CRP) i funkciji tiroideje (TSH, fT4). Posebni ciljevi istraživanja bili su utvrđivanje povezanosti svakog od navedenih parametara i unapred definisanih faktora rizika, kao i dokazivanje efekta terapije humanim hormonom rasta na navedene parametre. U cilju jasnog definisanja deteta malog za gestaciono doba za naš region konstruisane su posebne neonatalne percentilne krive rasta za pol i gestacionu zrelost.

U četvrtom poglavlju su detaljno opisani kriterijumi za izbor ispitanika, kao i istraživački protokol. Istraživanje je dizajnirano kao klinička opservaciona studija. Podaci su se prikupljani prospektivno, ali i analizirali delom retrospektivno iz istorija bolesti pacijenata. U istraživanje je uključeno 159-oro dece koja su lečena na Klinici za dečije interne bolesti, 97 ispitanika rođenih kao MGD (61,0%), 31 ispitanik sa normalnom masom i dužinom na rođenju koji su činili kontrolnu grupu (19,5%) i posebno je analizirana grupa od 31 ispitanika

koji su rođeni kao MGD i imaju dijabetes melitus tip 1 (19,5%). Ispitivane grupe bile su ujednačene po uzrastu i polu. Prosečni uzrast dece rođene kao MGD bio je $13,55 \pm 2,81$ (10-18) godina, dok je u kontrolnoj grupi bio $13,20 \pm 2,59$ godina. Uključujući kriterijumi za decu u studiji bili su masa i/ili dužina na rođenju manja od P10 za odgovarajuću dužinu gestacije i pol, rođenje u terminu iz jednoplodnih trudnoća i nekomplikovan perinatalni period. Iz studije su isključivana deca i adolescenti koji su imali bilo koje sistemsko oboljenje koje utiče na rast izuzev deficita hormona rasta (hipotireoidizam, celijakija, hromozomske aberacije, kliničke znake koji bi upućivali na postojanje nekih sindroma, terapija kortikosteroidima) i akutnu infekciju. Grupa od 35 dece rođene kao MGD bez nadoknađujućeg rasta prospektivno je praćena tokom prve dve godine terapije.

Sva ispitivanja su standardizovana po mestu rada (Odeljenje endokrinologije Klinike za dečije interne bolesti, Centar za medicinsku biohemiju i Institut za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Niš) i metodologiji rada, kako u studijskoj tako i u kontrolnoj grupi. Unapred pripremljenim upitnicima kojima su anketirani roditelji i deca dobijeni su relevantni anamnestički podaci, a detaljnim pedijatrijskim pregledom je određivan klinički status ispitanika. Merene su telesna masa i telesna visina i upoređivani sa referentnim vrednostima visina i masa zdrave dece istog uzrasta pola i etničkog porekla, izračunavan je indeks telesne mase ITM i ponderalni indeks. Meren je obim struka prema standardu. Krvni pritisak je meren ambulantno aparatom sa živinim stubom, sa odgovarajućom manžetnom čija širina iznosi oko 2/3 nadlaktice, na nedominantnoj ruci u sedećem položaju. Pritisak je meren tri puta, upisivana je aritmetička srednja vrednost. Odgovarajućim biohemijskim analizama utvrđivane su biohemijske koncentracije glukoze, ukupnog holesterola, HDL i LDL holesterola, triglicerida, transaminaza, CRP-a, TSH i fT4. Glikozilirani hemoglobin A1c je određivan metodom hromatografije sa jonoizmenjivačima na komercijalnoj koloni. Klasičnom RIA metodom uz korišćenje komercijalnih kitova određivana je bazalana insulinemija nakon desetosatnog gladovanja. Insulinska rezistencija i senzitivnost izračunavani su putem HOMA indeksa (*eng. Homeostasis Model Assessment*) i QUICKI indeksa (*eng. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*). Ultrazvučno merenje debljine intime medije desne i leve karotidne arterije (cIMT) obavljano je na ultrazvučnom aparatu visoke rezolucije Acuson X300, linearnom sondom od 8MHz prema unapred utvrđenim standardima

Za konstruisanje neonatalnih percentilnih krivih rasta korišćeni su podaci Instituta za javno zdravlje Niš dobijeni iz Prijava rođenja dece. Podaci su se odnosili na 30321 živorođeno dete, rođeno iz jednoplodnih trudnoća u periodu od 2006. do 2012. godine u niškom, prokupačkom i aleksinačkom porodilištu. Na osnovu dobijenih antropometrijskih podataka (masa i dužina na rođenju) napravljena je baza podataka, a zatim je izvršeno grupisanje i tabeliranje podataka po ispitivanim antropometrijskim podacima u odnosu na gestacionu zrelost. Za određivanje percentila i konstruisanje percentilnih krivih korišćen je LMS model (Cole TJ, 1988). Ovaj model koristi *Box-Cox power* transformaciju kojom se transformišu podaci u normalnu distribuciju. Ova analiza podrazumeva procenu tri parametra za svaku ispitivanu gestacionu nedelju: L-vrednost je snaga transformacije kojom se postiže normalnost distribucije, M-vrednost je medijana vrednosti za datu gestacionu starost i S-vrednost predstavlja varijabilnost podataka.

Statistička obrada podataka vršena je u programskim paketima Microsoft Office Excel 2007, SPSS 16.0, LMS ChartMaker Light verzija 2.54. Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni brojevi, relativni brojevi (%), aritmetička sredina (\bar{X}), standardna devijacija (SD), medijana, interkvartalna razlika. Normalnost distribucije individualnih vrednosti ispitivana je Kolmogorov Smirnovim testom ili Shapiro-Wilkovim

testom u zavisnosti od veličine ispitivanih grupa. Radi upoređivanja vrednosti ispitivanog obeležja između uzoraka korišćen je t-test kod normalne distribucije ili Mann-Whitnijev U test ako normalna distribucija nije zadovoljena. Za testiranje statističke značajnosti razlika apsolutnih frekvencija među uzorcima korišćen je χ^2 test i Fisherov test egzaktne verovatnoće. Za utvrđivanje međupovezanosti među ispitivanim parametrima određivan je koeficijent proste linearne korelacije (r). Za utvrđivanje faktora rizika korišćena je regresiona analiza (univarijantna i multivarijantna analiza). Statistička hipoteza testirana je na nivou signifikantnosti za rizik od $\alpha = 0.05$, tj. razlika među uzorcima smatra se značajnom ako je $p < 0.05$.

Rezultati istraživanja prikazani su u petom poglavlju, logičnim redom, brojnim odgovarajućim tabelama i grafikonima i u potpunosti proizilaze iz primenjene metodologije istraživanja. Većina ispitivanih determinatni razvoja endokrinoloških, metaboličkih i kardiovaskularnih poremećaja se razlikuju u ispitivanim grupama. Posebno su se izdvojili nizak rast, veći obim struka i insulinska rezistencija. Koristeći univarijantnu i multivarijantnu regresionu analizu, ispitivani su poznati faktori rizika za napred navedene poremećaje.

Tokom dvogodišnjeg korišćenja hormona rasta pacijenti su imali signifikantno ubrzanje rasta uz povećanje indeksa telesne mase i smanjenje obima struka koje nije bilo značajno. GHbA1c se statistički značajno povećao, ali je ostao u opsegu referentnih vrednosti, sniženje ukupnog holesterola i povećanje HDL holesterola nije bilo statistički značajno. Nije pokazan značajan efekat terapije hHR na sistolni i dijastolni krvni pritisak kao ni na napredovanje procesa ateroskleroze. Pojava hipotiroidizma kao neželjenog efekta terapije hHR otkrivena je kod 11,4% pacijenta, što se poklapa sa rezultatima iz literature.

Koristeći antropometrijske pokazatelje u funkciji trajanja trudnoće, pola i etničke pripadnosti napravljeni su antropometrijski normativi za novorođenu decu u Jugoistočnoj Srbiji. Upoređivanjem rezultata sa rezultatima autora od pre skoro 20 godina uočene su razlike. Deca se danas u proseku teža od one pre dve decenije, ali su donje granice normale niže nego u ranijem istraživanju. Posebno je obrađena grupa noovorodenčadi romske nacionalnosti i pokazano je da su ova deca lakša i kraća u odnosu na opštu populaciju.

U poglavlju Diskusija pažljivo i detaljno su analizirani svi dobijeni rezultati, a zatim i komentarisani u odnosu na brojne podatke iz aktuelnih stranih istraživanja. U diskusiji je odgovoreno na pitanja koja su postavljena u ciljevima disertacije.

Izneti zaključci daju rešenja postavljenih naučnih problema i podstiču na dalje istraživanje, pouzdani su i mogu se sažeti u sledećem:

1. Masa i dužina na rođenju predstavljaju važan pokazatelj zdravstvenog stanja novorođenog deteta. Deca rođena MGD su niža u odnosu na kontrolnu grupu za više od 1SD, čak i u grupi one MGD dece koja pokazu nadoknađujući rast. Ovo je važan biološki pokazatelj težine patofizioloških promena u sve dece koja su rođena kao MGD i upozorenje za ozbiljniji i sistematičniji program praćenja ove dece. Deca ženskog pola i ona sa manjim genetskim potencijalom su u većem riziku da ostanu niska.
2. Nije dokazana povezanost socio-ekonomskog statusa i nadoknađujućeg rasta što je ohrabrujući podatak za sve sa manjim ekonomskim potencijalom i slabijim sistemom zdravstvene zaštite.
3. Nadoknađujući rast u ranom detinjstvu kod dece rođene kao MGD je povezan sa većim obimom struka, dok njegov uticaj na indeks telesne mase nije dokazan. Deca rođena kao MGD su sklonija centralnoj gojaznosti i merenje obima struka kod njih predstavlja važan deo kliničkog pregleda.

4. Nivo bazalne insulinemije dece rođene kao MGD je veći nego kod dece iz kontrolne grupe, ali bez statističke značajnosti. Masa i dužina, kao i ponderalni indeks na rođenju nisu povezani sa stepenom insulinske rezistencije. Faktori rizika za nastanak insulinske rezistencije sa statističkom signifikantnošću su veći obim struka i veći indeks telesne mase.
5. Nezavisni prediktor za pojavu povišenog ukupnog holesterola i LDL holesterola je manja masa na rođenju.
6. Tokom dvogodišnjeg korišćenja hormona rasta pacijenti su imali signifikantno ubrzanje rasta uz povećanje indeksa telesne mase i smanjenja obima struka. Nije bilo značajnog poremećaja glikoregulacije niti efekta na lipidni profil. IGF-I kao glavni regulator longitudinalnog rasta se tokom dve godine terapije značajno povećao, ali u opsegu referentnih vrednosti za uzrast. Nije pokazan značajan efekat terapije hHR na sistolni i dijastolni krvni pritisak kao ni na napredovanje procesa ateroskleroze. Pojava hipotiroidizma kao neželjenog efekta terapije hHR otkrivena je kod 11,4% pacijenta, što se poklapa sa rezultatima u literaturi.
7. Koristeći antropometrijske pokazatelje u funkciji trajanja trudnoće, pola i etničke pripadnosti napravljeni su antropometrijski normativi za novorođenu decu u Jugoistočnoj Srbiji. Upoređivanjem rezultata sa rezultatima autora od pre 20 godina uočene su razlike. Deca se danas u proseku teža od one pre dve decenije, ali su donje granice normale niže nego u ranijem istraživanju. Grupa noorođenčadi romske nacionalnosti lakša i kraća u odnosu na opštu populaciju.

Stil pisanja analizirane doktorske disertacije je prihvatljiv, uz pravilno korišćenje terminologije, kao i stranih reči i izraza.

V Ocena naučnog doprinosa disertacije sa stanovišta aktuelnog stanja u naučnoj oblasti Endokrinologija

Doktorska disertacija pod nazivom "Faktori rizika za razvoj metaboličkih, endokrinih i kardiovaskularnih poremećaja kod dece koja su rođena mala za gestacionu starost" je originalan i samostalan naučni rad mr sc. med Sandre Stanković sa naučnim doprinosom u oblasti pedijatrijske endokrinologije sa temom koja je poslednjih godina veoma aktuelna u naučnoj javnosti. Primenom savremene literature, metoda istraživanja kao i naučno validne statističke obrade podataka dobijeni su primenjivi rezultati. Načinjene su referentne populacione karte rasta za novorođenu decu u Jugoistočnoj Srbiji, sa posebno izdvojenom grupom novorođenčadi romske nacionalnosti. S obzirom na visoku incidenciju rađanja dece koja su mala za gestaciono doba, i visokog udaljenog morbiditeta i mortaliteta, dobijeni rezultati daju doprinos u rasvetljavanju nastanka metaboličkih, endokrinih i kardiovaskularnih poremećaja kod ove dece, detekciji ovakvih rizičnih grupa i unapređenju opšteg nivoa zdravstvene zaštite i porodilja i dece.

VI Pregled ostvarenih rezultata kandidatkinje mr sc.med Sandre Stanković u naučnoj oblasti Endokrinologija

Kandidatkinja mr sc. med. dr Sandra Stanković od januara 2002..godine radi u Kliničkom centru Niš, najpre na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, a potom od januara 2009.godine na Klinici za dečije interne bolesti. Završila je sa odličnom ocenom specijalizaciju iz Pedijatrije 2006.g. Dana 04.07.2008.godine na Medicinskom fakultetu u Nišu odbranio je magistarsku tezu pod nazivom „MARKERI ATEROSKLEROZE KOD DECE I ADOLESCENATA SA DIJABETES MELLITUSOM TIP 1”. Rezultate svog dosadašnjeg naučnog rada kandidatkinja je prikazala u naučno-stručnim radovima štampanim u celini u časopisima međunarodnog značaja (3 rada na PUBMed listi, 1 na Sci listi), kao i domaćeg značaja (2 rada u celini u časopisima sa liste Ministarstva). U dosadašnjem periodu je prisustvovala kontinuiranim edukacijama u zemlji i inostranstvu, i aktivno učestvovala na brojnim seminarima i kongresima u zemlji i inostranstvu.

Na osnovu prethodne analize uradjene disertacije Komisija donosi

ZAKLJUČAK

Smatramo da je doktorska disertacija mr sc. med. dr Sandre Stanković, specijaliste pedijatrije urađena prema savremenim principima naučno-istraživačkog rada i rezultat je originalnog naučnog rada kandidatkinja u oblasti pedijatrijske endokrinologije. Kandidatkinja je i do sada ostvarila odgovarajuće rezultate u ovoj oblasti, o čemu, pre svega, svedoči veći broj radova objavljenih u celini u renomiranim domaćim i međunarodnim časopisima. Sa uspehom su realizovani postavljeni ciljevi, a rezultati znalački i eksplicitno prikazani. Doktorska disertacija izražava sposobnost doktoranta za tumačenje odnosa uzroka i posledice. Dobijeni rezultati su praktično primenljivi ne samo u oblasti teorije i prakse pedijatrijske endokrinologije i koristan su materijal za svakodnevni rad. Autor je dobio rezultate koji nedvosmisleno ukazuju da je neophodno pratiti i unapređivati kvalitet života dece koja su rođena mala za gestaciono doba i biće korisno da ih prezentuje široj naučnoj javnosti i kroz radove u časopisima.

Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučno-nastavnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu da usvoji pozitivnu ocenu ove doktorske disertacije i odobri mr sc.med Sandri Stanković javnu odbranu.

Članovi za ocenu izrađene doktorske disertacije mr sc. med. dr Sandre Stanković pod naslovom:

“FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ METABOLIČKIH, ENDOKRINIH I KARDIOVASKULARNIH POREMEĆAJA KOD DECE KOJA SU ROĐENA MALA ZA GESTACIONU STAROST“ :

Prof. dr Emilija Golubović, predsednik

Prof. dr Saša Živić, mentor i član

Prof. dr Dragan Zdravković, član sa Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Ljiljana Šaranac, član

Doc. dr Dragana Radović Janošević, član

Dosadašnje publikacije

Doktorant mr sc. med. dr Sandra Stanković, do sada ima 9 publikovanih radova, u kojima je učestvovala kao autor i koautor. Radovi su publikovani u domaćim i inostranim časopisima. Učesnik je u velikom broju KME, od toga na jednoj kao predavač. Kao predavač održala je šest predavanja akreditovanih od strane Zdravstvenog saveta Srbije.

Rad sa temom iz disertacije objavljen u časopisu koji je indeksiran na sci listi:

1. Sandra M. Stanković, Saša R. Živić, Ljiljana Šaranac. I sar. Determinants of atherosclerosis in children and adolescents with diabetes type 1. Endokrynologia Polska 2012. Tom/Volume 63; Number 6/2012 ISSN 0423-104X

Rad sa temom iz disertacije objavljen u časopisu

1. Sandra Stankovic, Sasa Zivic, Milica Pesic, Tatjana Cvetkovic, Dragan Pancic, Miodrag Stankovic: Značaj dobre glikoergulacije u prevenciji ateroskleroze kod dece i adolescenata obolelih od dijabetesa melitusa tip 1, Acta Medica Medianae: 2008 Vol: 47 Issue: 2.: 5-9 (M52)

Naučni doprinos doktorske disertacije:

Rezultati ove doktorske disertacije su definisali antropometrijske normative novorođenčadi u našoj populaciji. Načinjene su referentne populacione karte rasta za novorođenu decu u Jugoistočnoj Srbiji, na relevantnom uzorku od 30000 dece. Posebno je obrađena grupa novorođenčadi romske nacionalnosti, što predstavlja prvo istraživanje ove vrste u našoj zemlji.

S obzirom na visoku incidenciju rađanja dece koja su mala za gestaciono doba, i visokog udaljenog morbiditeta i mortaliteta, dobijeni rezultati daju doprinos u rasvetljavanju nastanka metaboličkih, endokrinih i kardiovaskularnih poremećaja kod ove dece, detekciji ovakvih rizičnih grupa i unapređenju opšteg nivoa zdravstvene zaštite i porodilja i dece.

Main scientific contribution of the PhD thesis

The anthropometric norms of newborns in our population have been defined. Referent percentile growth charts for newborn children in South-eastern Serbia, on the relevant sample of 30,000 children were made. Specially Roma newborns were observed, which is the first survey of its kind in our country.

Considering the high incidence of births of SGA children and high remote morbidity and mortality of this population, our results can contribute to the elucidation of the development of metabolic, endocrine and cardiovascular disorders in these children, better detection of these high-risk groups and the improvement of the of health care of mothers and children.